

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB, BLIDA -1-
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET PHYSIOLOGIE CELLULAIRE



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master En
Sciences de la Nature et de la Vie **Filière :**
SCIENCES BIOLOGIQUES
Option : BIOCHIMIE

THÈME

**Etude de la fonction cognitive et des troubles
métaboliques chez les sujets atteints
d'Alzheimer : « troubles de la mémoire primitifs et
secondaires »**

Présenté par :

M^{elle} BOUDRAA Hadjer

M^{elle} AISSANI Sara

M^{elle} CHABOU Yasmine

Soutenu le : 21/09/2020

Devant le jury composé de :

M ^{me} BENCHABANE S	MCA	USDB 1	Présidente.
M ^{me} GUESSAIBIA N	MCA	USDB 1	Examinatrice.
M ^{me} EDDAIKRA A	MCB	USDB 1	Promotrice.

Promotion : 2019 – 2020

Remerciements

Tout d'abord nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné la force, le courage et la volonté pour mener à bien ce mémoire.

Nous tenons à remercier vivement tous ceux qui, de près ou de loin ont participé à la rédaction de ce mémoire. il s'agit plus particulièrement de :

*Notre promotrice Mme **EDDAIKRA A**, pour son soutien, sa disponibilité et son aide tout au long de période d'étude, merci d'avoir accepté de diriger notre travail.*

*Des membres du jury, Mmes **BENCHABANE S** et **GUESSAIBIA N**, pour avoir bien voulu examiner et juger ce travail.*

*Mme **Saadi** chef de département de biologie et physiologie cellulaire et Mme **Saïdi** chef d'option « Biochimie »
Auxquelles nous adressons nos remerciements et notre gratitude.*

*Tout le personnel du CHU Frantz-Fanon « Blida », et particulièrement le professeur **Amalou** qui nous a prodigué de précieux conseils.*

Nous tenons à remercier tous nos enseignants qui nous ont suivis tout au long de notre cursus pour leur dévouement et leurs précieux conseils.



A mes chers parents « Mohammed » et « Salima »

*Pour leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse,
Leur soutien, leur confiance et leurs prières tout au long de mes études.*

*A mon cher et adorable frère « Abdou » et mes charmantes sœurs
« Ahlem et Imen » et ma belle sœur « Selma »*

Pour tous ces moments vécus ensemble,

Pour votre amour et votre soutien,

Je ne peux jamais assez vous remercier, d'être à mes côtés.

Je vous adore.

A mon cher grand-père « Youcef »

A tous mes oncles et mes tantes

A toute ma famille pour son soutien indéfectible tout au long de mon cursus.

A mon cher trinôme « Yasmine et Sara »

*A mes meilleures amies Feriel, Ghox, Ahlem, Amel,
Yasmine oz et Maroua*

A mon cher ami Abderrahim pour son soutien.

A la mémoire de mon grand père « Ali »

Et mes grands-mères Fatma et Zahia

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux les plus sincères,

Et le fruit de votre soutien indéfectible.

Merci d'être toujours là



Hadjer ...

Dédicace



Je dédie ce modeste travail :

*À mes très chers parents **Hamid** et **Wahiba**, qui tiennent une place immense dans mon cœur. Merci pour le soutien, l'encouragement et surtout les sacrifices. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que serai demain et je ferais toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais décevoir. Puisse Allah, le très haut, Vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

*À mon frère **Sid Ahmed** et mon Beau-frère **Hamza***

*À mes très chers sœurs : **Amina**, **Zoubida** et la petite princesse **Sara**, merci de m'avoir encouragé. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de Santé et de réussite.*

À la mémoire de mes grands-parents, Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

*À toutes ma famille et mes très chers trinômes, **Hadjer** et **Sara**, qui ont été toujours près de moi dans les moments de peine et les moments de joie.*

*À tous mes amis, surtout **Zhour**, **Ahlem**, **Ibtissem**.*

A tous les étudiants de la promotion 2019-2020, « Biochimie ».

Yasmine



Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes utilisés, je n'arriverais jamais à leur exprimer ma reconnaissance sincère.

*À mon précieux homme, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect: mon cher père **Mohamed**.*

*À la femme qui a souffert sans me laisser souffrir qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse: mon adorable mère **Saïda**.*

*À ma sœur **Nousseïba** et mes frères **Abdalah** & **Abderrahmane** qui n'ont pas cessé de m'encourager et soutenir tout au long de mes études que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*À mon adorable petite sœur **Lina** qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.*

À mes grands-mères, mon grand-père mes oncles et mes tantes que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

*À tous mes cousines et mes cousins particulièrement **Roumaïssa**, **Naïla**, **Houda**, **Nassïma**, **Zineb**, **Younes**, **Abdelmoumen**, **Mohamed amine**, **Ibrahim** et **Mohamed**.*

*À tous mes amies particulièrement **Chaïma**, **Selma**, **Amira**, **Feriel**, **Zhour**, **Ahlem**, **Hakïma**, merci pour leurs soutien et leurs encouragement.*

*Sans oublier mon trinôme **Yasmine** & **Hadjer** pour son soutien moral sa patience et sa compréhension toute au long de ce projet. Du plus profond de mon cœur je vous dis merci mes sœurs d'être toujours là pour moi.*

Sara...

Résumé

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative, qui engendre un déclin progressif des facultés cognitives et de la mémoire. Notre travail a été réalisé selon deux approches ; rétrospective (n=147) et prospective (n=184) dans le but d'étudier la fonction cognitive et les troubles métaboliques chez les sujets atteints d'Alzheimer.

Selon les résultats des deux études, la tranche d'âge la plus touchée par cette maladie était celle des [75-84 ans] avec une prédominance féminine (63%) et cela quel que soit l'âge.

De plus, le bas niveau d'instruction (**rétrospective** : 65%, **prospective** : 73%), l'hypertension artérielle (**rétrospective** : 47%, **prospective** : 39%), diabète (**rétrospective** : 27%, **prospective** : 25%) sont les facteurs de risque les plus observés. Par ailleurs, les perturbations mnésiques étaient les troubles cognitifs les plus marqués (**rétrospective** : 98%, **prospective** : 92%). D'autres troubles cognitifs, ainsi que des troubles psycho-comportementaux et de conduite élémentaire apparaissent et /ou s'aggravent avec la progression de la maladie. L'étude prospective a montré l'existence de perturbations métaboliques dans les statuts suivants : vitaminique (**vit D** : 33%, **vit B12** : 20%, **vit B9** : 5%), glucidique (24%), lipidique (20%), et thyroïdien (15%).

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, Mémoire, Fonction cognitive, Facteurs de risque, Troubles métaboliques.

Abstract

Alzheimer's disease is a neurodegenerative affection, which causes a progressive decline in cognitive faculties and memory. Our work was carried out using two approaches; retrospective (n=147) and prospective (n=184), with the aim of studying cognitive function and metabolic disorders in subjects with Alzheimer's disease.

According to the results of the two studies, the age group most affected by this disease was [75-84y/o] with female dominance (63%) regardless of age. In addition, the low level of education (**retrospective:** 65%, **prospective:** 73%), arterial hypertension (**retrospective:** 47%, **prospective:** 39%) and diabetes (**retrospective:** 27%, **prospective:** 25%) are the most observed risk factors. In addition, memory disorders were the most marked cognitive disorders (**retrospective:** 98%, **prospective:** 92%). Other cognitive disorders as well as psychobehavioral and basic behavioral disorders appear and / or worsen with the progression of the disease. The retrospective study showed the existence of metabolic disturbances in: vitamin status (Vit D: 33%, Vit B12: 20%, Vit B9: 5%), carbohydrate status (24%), lipid status (20%) and thyroid status (15%).

Keywords: Alzheimer's disease, Memory, Cognitive function, Risk factors, Metabolic disorders.

الملخص

مرض الزهايمر هو حالة تنكس عصبي، تسبب تدهورًا تدريجيًا في القدرة المعرفية والذاكرة. تم تنفيذ عملنا باستخدام نهجين؛ رجعي (ع = 147) واستطلاعي (ع = 184)، وذلك بهدف دراسة الوظيفة المعرفية والاضطرابات الأيضية لدى الأشخاص المصابين بمرض الزهايمر.

وفقًا لنتائج الدراستين، فإن الفئة العمرية الأكثر تضررًا بهذا المرض هي [75-84 سنة] مع غالبية أنثوية (63%). بالإضافة إلى ذلك، فإن المستوى التعليمي المنخفض (رجعي: 65%، استطلاعي: 73%)، ارتفاع ضغط الدم (رجعي: 47%، استطلاعي: 39%)، مرض السكري (رجعي: 27%، استطلاعي: 25%) هم عوامل الخطر الأكثر ملاحظة. علاوة على ذلك، فإن اضطرابات الذاكرة هي أكثر الاضطرابات المعرفية تواجدًا (رجعي: 92%، استطلاعي: 98%). تظهر و/أو تتفاقم اضطرابات معرفية أخرى، اضطرابات سلوكية نفسية وكذا اضطرابات في السلوكيات الأساسية مع تطور المرض. أظهرت الدراسة الاستطلاعية وجود اضطرابات أيضية فيفحص: الفيتامينات (فيتامين د: 33%، فيتامين ب12: 20%، فيتامين ب9: 5%)، الكربوهيدرات (24%)، الدهون (20%)، والغدة الدرقية (15%).

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر، الذاكرة، الوظيفة المعرفية، الاضطرابات الأيضية، عوامل الخطر.

Glossaire

Agnosie: Déficit intellectuel spécialisé, se traduisant par un trouble de la reconnaissance de l'environnement sensoriel tactile, auditif, visuel, spatial... Le sujet ne reconnaît pas ce qu'il voit, ou ce qu'il entend, ou ce qu'il touche... selon la zone de cerveau touché.

Amnésie : Incapacité partielle ou totale à se souvenir des expériences passées. Elle peut résulter de traumatismes crâniens, d'affections neurodégénératives, de troubles métaboliques...Etc.

Aphasie : Trouble du langage allant de la difficulté de trouver ses mots à une perte totale de la faculté de s'exprimer.

Apraxie : Trouble du mouvement. Elle est due à une lésion cérébrale et se manifeste par des difficultés à réaliser et coordonner certains mouvements.

Asomatognosie : Trouble du schéma corporel entraînant notamment une absence de reconnaissance d'une portion de son propre corps, suivant un traumatisme ou une lésion au cortex. Elle peut affecter le côté gauche ou droit du corps mais plus souvent le côté gauche.

Dure mère : Membrane fibreuse, dure et rigide, qui entoure le cerveau, la moelle épinière, les racines des nerfs crâniens et spinaux et le filum terminal

Fonctions exécutives : Elles désignent un ensemble assez hétérogène de processus cognitifs de haut niveau. Elles sont mises en jeu dans de nombreuses activités de la vie quotidienne.

IADL : L'évaluation des activités instrumentales de la vie quotidienne, ou Instrumental Activities of Daily Living (IADL), permet de savoir si une personne a une indépendance préservée ou altérée. Il s'agit de la capacité de réaliser sans aide humaine des tâches simples et des tâches plus complexes en utilisant des instruments de la vie quotidienne (ex : le téléphone).

Méninges : Ce sont les membranes qui enveloppent le système nerveux central : encéphale et moelle épinière, la portion intracrânienne des nerfs crâniens et les racines des nerfs spinaux. De la surface vers la profondeur, on distingue la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère.

MMSE : « Mini-Mental State Examination » c'est un test d'évaluation des fonctions cognitives et de la capacité mnésique d'une personne. Le mini mental test est employé à visée d'orientation diagnostique devant une suspicion de démence. Il est notamment employé dans le cadre d'un dépistage de la démence de type Alzheimer.

MNA : « Mini Nutritional Assessment » permet d'évaluer le statut nutritionnel, de diagnostiquer la dénutrition protéino-énergétique, d'en identifier les causes et de proposer leur correction.

Pie mère : Une fine lame de tissu conjonctif vascularisé qui tapisse la surface externe du système nerveux central.

Troubles sémantique : renvoie à la difficulté d'attribuer un sens, une signification, à des stimuli de l'environnement, que ceux-ci se présentent sous la forme de mots, d'objets, d'actions ou d'événement.

Liste des abréviations

A β : amyloïde bêta
ApoE : Apolipoprotéine E
APP : Amyloid Precursor Protein
AVC : Accident vasculaire cérébral
CHU : Centre Hospitalo-universitaire
CREB : C-AMP Response Element-binding protein
DHA : Acide docosahexaénoïque
DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires
GABA : Gamma-aminobutyricacid
GLUT : Glucose Transporter
IMC: Indice de masse corporelle
LCR: Liquide céphalo-rachidien
MA: Maladie d'Alzheimer
MAP Kinase: Mitogen-activated protein kinases
MLT : mémoire à long terme
MMSE : Mini-Mental State Examination
MoCA: Montreal Cognitive Assessment
NEP: Néprilysine
NFT: Neuro fibrillary tangles
NI: Niveau d'instruction
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA: Potentiel d'action
PI3K: Phosphoinositide 3-kinase
PKB: « protéine kinase B »
PP1:Protein phosphatase 1
PS: Plaques séniles
SNC : Système Nerveux Central

Sommaire

Introduction.....	1
1^{ère} Partie : Partie Bibliographique	
1. Maladie d'Alzheimer.....	2
1.1. Plaques séniles.....	3
1.2. Dégénérescences neurofibrillaires.....	4
2. Cerveau et Alzheimer.....	6
3. Fonction cognitive.....	7
3.1. Principaux tests de dépistage de la fonction cognitive.....	8
4. Physiologie de la mémoire.....	8
4.1. Types de mémoire.....	9
4.1.1. Mémoire sensorielle.....	9
4.1.2. Mémoire à court terme.....	9
4.1.3. Mémoire de travail.....	10
4.1.4. Mémoire à long terme.....	10
4.2. Stockage des informations.....	11
5. Physiopathologie de la mémoire.....	11
6. Métabolisme et maladie d'Alzheimer.....	12
6.1. Métabolisme lipidique.....	12
6.2. Métabolisme protéique.....	13
6.3. Métabolisme glucidique.....	13
7. Epidémiologie.....	14
8. Facteurs de risque.....	15
8.1. Facteurs non modifiables.....	15
8.2. Facteurs modifiables.....	16
9. Hygiène de vie.....	18
2^{ème} Partie : Matériel et Méthodes	
1. Matériel.....	20
2. Méthode d'étude.....	20
2.1. Protocole de l'étude.....	20
2.2. Etude rétrospective.....	21
2.3. Etude prospective.....	22
3^{ème} Partie : Résultats et Discussion	
1. Résultats.....	24
1.1 Résultats de l'étude rétrospective.....	24
1.2 Résultats de l'étude prospective.....	30
2. Discussion.....	40
Conclusion.....	56
Références bibliographiques	
Annexes	

Listes des figures

Figures	Titre	Page
Figure1	Micrographie représentant par immunohistochimie, la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer au niveau de l'hippocampe d'un humain de 61 ans	02
Figure2	Les deux voies protéolytiques de la protéine APP humaine	04
Figure3	Rôle stabilisant de la protéine tau schématisé dans le cerveau sain et malade	05
Figure4	Photo prise au microscope électronique, deux régions sont distinctes : Région saine et Région avec des enchevêtrements	05
Figure5	Vue latérale du cerveau	06
Figure6	La maladie d'Alzheimer modifie le cerveau tout entier	07
Figure7	Le modèle séquentiel d'Atkinson et Shiffrin (1968)	09
Figure8	Lien entre le diabète type 2 et la maladie d'Alzheimer	14
Figure9	Organigramme représentatif du Protocol de l'étude	21
Figure10	Répartition des patients selon le sexe	24
Figure11	Répartition des patients par tranche d'âge	24
Figure12	Répartition des malades selon le niveau d'instruction	25
Figure13	Répartition des patients en fonction de l'HTA	26
Figure14	Répartition des malades en fonction du diabète	26
Figure15	Répartition des patients selon les antécédents familiaux	27
Figure16	Répartition des patients en fonction de stade de la maladie	27
Figure17	Répartition des patients selon les troubles cognitifs	28
Figure18	Répartition des patients selon les troubles comportementaux	28
Figure19	Répartition des patients selon les troubles psychiques	29
Figure20	Répartition des patients selon les troubles des conduites élémentaires	30
Figure21	Répartition des patients selon le sexe	30
Figure22	Répartition des patients selon l'âge de déclaration de la maladie	31
Figure23	Répartition des malades en fonction de niveau d'instruction	31
Figure24	Répartition des patients en fonction de l'HTA	32
Figure25	Répartition des malades en fonction du diabète	32
Figure26	Répartition des patients selon les antécédents familiaux	33
Figure27	Répartition des patients en fonction de stade de la maladie	33
Figure28	Répartition des patients en fonction des troubles cognitifs	34
Figure29	Répartition des patients selon les troubles comportementaux	34

Figure30	Répartition des patients selon les troubles psychiques	35
Figure31	Répartition des patients selon les troubles des conduites élémentaires.	36
Figure32	Répartition des malades selon le bilan glucidique	36
Figure33	Répartition des malades selon le bilan lipidique	37
Figure34	Répartition des patients selon le statut vitaminique	37
Figure35	Répartition des patients selon le statut thyroïdien	38

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
Tableau I	Répartition des signes cliniques en fonction des stades de la maladie	39

Introduction

Introduction

Avec l'augmentation de l'espérance de vie et le vieillissement de la population, le Nombre de démences de type Alzheimer et troubles apparentés ne cesse de s'accroître (**Lapre, 2010**). Cette maladie qui représente environ 60 à 80 % des cas de démence est la cinquième cause de décès dans le monde (**Alzheimer's Association, 2014 ; Hodson, 2018**).

Au niveau mondial, Le nombre de patients atteints de MA était de 44 millions en 2015 ; cependant, ce nombre devrait tripler pour atteindre 115 millions d'individus d'ici 2050 (**Abyad, 2015**).

Comme l'Algérie est un pays jeune, à peine deux millions de personnes sont âgées de plus de 65 ans. Parmi eux, près de 200.000 cas d'Alzheimer ont été estimées en 2018 à l'échelle nationale (**Amalou, 2018**).

La maladie d'Alzheimer a été décrite pour la première fois par le psychiatre et anatomopathologiste allemand Alois Alzheimer en 1906 (**Derouesné, 2008**). Alzheimer a observé après l'examen anatomopathologique du cerveau d'une patiente « Auguste D », des faisceaux fibrillaires neuronaux anormaux et des dépôts extracellulaires ressemblant à des plaques qui sont devenues les caractéristiques déterminantes de la maladie d'Alzheimer (**Sontheimer, 2015**).

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative. Ses répercussions sont multiples et touchent différentes sphères parmi lesquelles le fonctionnement cognitif. La perte de la mémoire renvoie sans conteste au trouble le plus dramatiquement célèbre. Cette maladie touche d'autres sphères cognitives telles que les fonctions exécutives.

Parmi les raisons qui nous ont poussés à aborder la maladie d'Alzheimer c'est surtout sa forte prévalence dans la population.

Notre étude a été réalisée selon deux approches ; rétrospective et prospective, dont l'objectif était de faire des corrélations entre les troubles primitifs et secondaires de la mémoire, les signes cliniques et les troubles métaboliques chez les sujets atteints d'Alzheimer au sein d'une population algérienne. Et ainsi de fournir quelques grilles de lectures cruciales pour les interventions préventives et thérapeutiques.

Partie bibliographique

1. Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est un véritable problème de santé publique. C'est la plus fréquente des maladies dégénératives. Elle présente une évolution lente et progressive (**Touchon et Portet, 2002**). Elle associe des troubles prédominants de la mémoire, des troubles cognitifs et/ou du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des malades atteints d'Alzheimer (**Carolina et al., 2007**).

Cette maladie a été décrite pour la première fois par Alois Alzheimer. Elle est définie essentiellement par deux lésions cérébrales caractéristiques de l'affection : la plaque sénile (PS) et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) (**figure1**). Ces deux lésions sont les marqueurs morphologiques du processus de la maladie d'Alzheimer dont l'aboutissement serait la perte synaptique et la mort neuronale (**Touchon et Portet, 2002**).

L'abondance des agrégats extracellulaires de peptides amyloïdes β ($A\beta$) forment les plaques séniles ou amyloïdes. Les enchevêtrements neurofibrillaires (NFT) sont constitués d'agrégats intracellulaires de protéine Tau anormalement phosphorylée, qui désintègrent le système de transport du neurone (**Do Carmo et Cuello, 2013**).

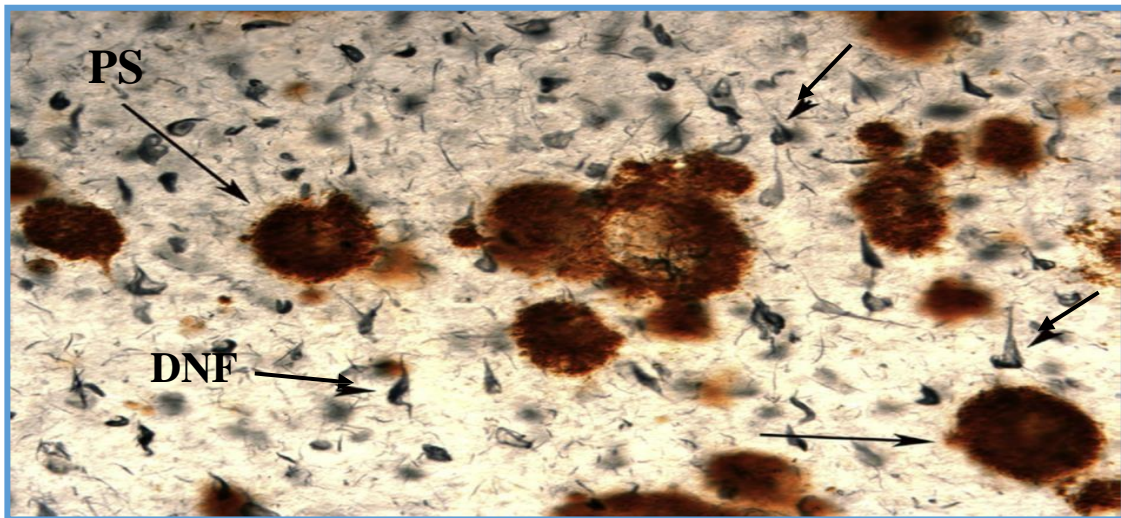


Figure 1: Micrographie représentant par immunohistochimie, la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer au niveau de l'hippocampe d'un humain de 61 ans. Cette figure montre des plaques séniles (PS) « marron, anticorps anti β -amyloïde 6E10 » et des enchevêtrements neurofibrillaires (DNF) « bleu foncé anticorps antiphospho PHF1-tau » (**Youssef et al., 2016**).

1.1. Plaques séniles

La plaque sénile est une lésion sphérique extracellulaire, qui n'a pas de topographie sélective. Elle est présente dans de nombreuses aires corticales à des stades précoces de la maladie. Elle est formée en son centre d'un noyau de substance amyloïde et d'une couronne de neurites (prolongements nerveux dégénérés).

La plaque sénile est associée à des cellules gliales. La substance amyloïde est constituée essentiellement d'une protéine appelée protéine amyloïde β ($A\beta$). Cette protéine dérive d'une molécule précurseur beaucoup plus grosse appelée l'APP (amyloïde précurseur protein) (**Touchon et Portet, 2002**). L'APP est une glycoprotéine transmembranaire abondante dans le système nerveux central (SNC), elle est de 110–130 kDa (**Roberts et al., 1994**).

L'APP est métabolisée par deux voies distinctes et mutuellement exclusives : la voie non amyloïdogénique et la voie amyloïdogénique (**figure 2**)

- **Voie non amyloïdogénique** : Dans ce cas, l'APP est d'abord clivée par l' α -sécrétase, libérant un fragment N-terminal soluble ($sAPP\alpha$) et un fragment C-terminal, qui est ensuite clivé par la γ -sécrétase pour produire un plus petit fragment C-terminal de 3 kDa ($P3$) (**Vanessa et al., 2012**). Le clivage de l'APP par l' α -sécrétase se produit au sein de la séquence d'acides aminés appartenant au peptide $A\beta$, et empêche donc la formation de peptides amyloïdes (**Braak et Braak, 1998**).
- **Voie amyloïdogénique** : Cette dernière conduit à la genèse des peptides $A\beta$. L'activité β -sécrétase initie la synthèse d' $A\beta$ en éliminant le domaine extracellulaire d'APP ($APPs\beta$) et induisant la production d'un fragment APP c-terminal ($C99$) qui est clivé par la γ -sécrétase au sein de la membrane cellulaire.

Le fragment $A\beta$ libéré peut soit être éliminé par transport vers le LCR ou le sang, soit être protéolysé par des protéases comme la néprilysine (NEP) (**Maitre et al., 2017**).

Dans des conditions physiologiques, l'APP est préférentiellement métabolisé dans la voie non amyloïdogénique. Cependant, il existe un équilibre entre la production de peptide $A\beta$ et la clairance du cerveau (**Roberts et al., 1994**).

Dans les cas pathologiques, les espèces $A\beta$ sont libérées sous forme de monomères qui s'agrègent progressivement en gradateurs, trimères, oligomères (les formes les plus toxiques des dérivés amyloïdes), protofibrilles et fibrilles, pour enfin être déposés et produire les plaques amyloïdes (**Vanessa et al., 2012**), ayant des effets neurotoxiques et neuro-inflammatoire (**Maitre et al., 2017**).

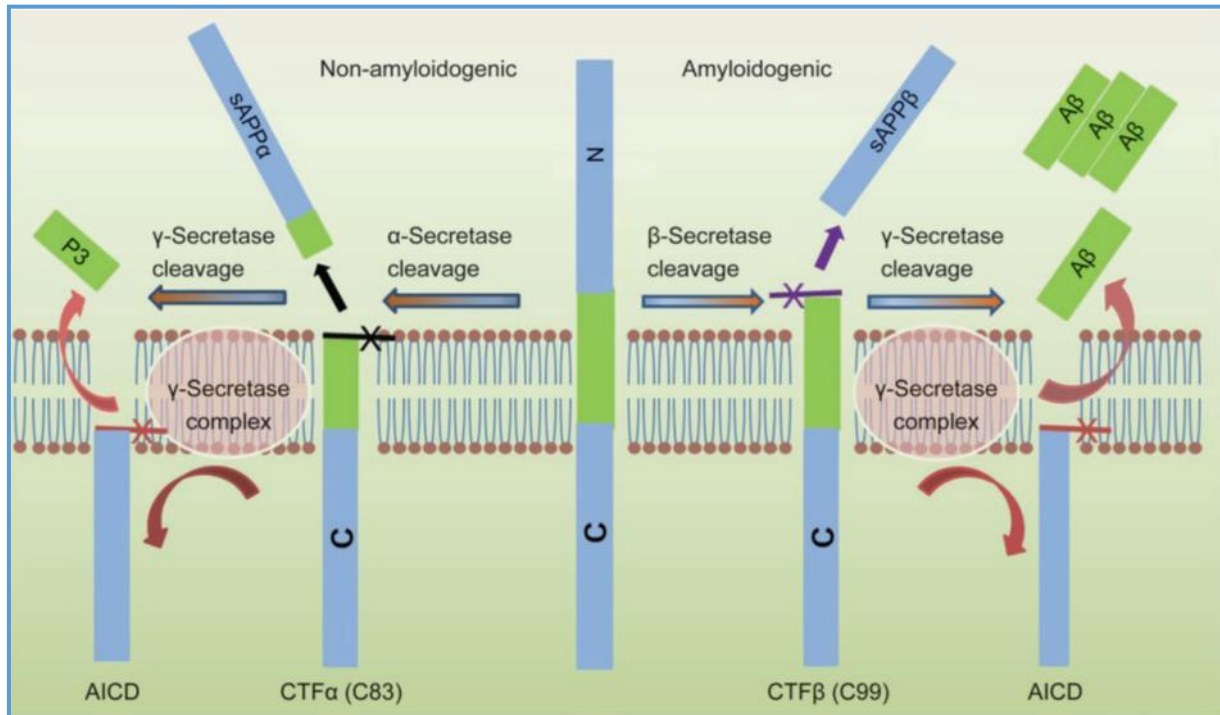


Figure 2: Les deux voies protéolytiques de la protéine APP humaine (Chen et al., 2017)

1.2. Dégénérescence neurofibrillaire

La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) est une lésion intra-neuronale constituée de neurofilaments anormaux organisés en paires de filaments en hélice (PHF). Elle a une topographie sélective et une progression particulière.

L'analyse biochimique de ces lésions a permis de caractériser une protéine essentielle : la protéine Tau (τ) qui est dans ce cas anormale est hyperphosphorylée (Touchon et Portet, 2002). L'accumulation des peptides Amyloïde β dans le cerveau est considérée comme le facteur déclenchant de l'hyper-phosphorylation de la protéine tau (Maitre et al., 2017).

Tau est une protéine associée aux microtubules présente dans la plupart des tissus et fortement exprimée dans le système nerveux périphérique. Dans les neurones, c'est une composante importante du cytosquelette (figure 3) (Mayer et Rubin, 1995).

Six isoformes de tau dérivent d'un seul gène sur le chromosome 17. Le plus long isoforme de tau contient 441 acides aminés et 79 sites de phosphorylation possibles. Dans les neurones normaux, seuls trois résidus sont phosphorylés, car cela favorise l'assemblage de la tubuline en microtubules. Par son interaction avec les microtubules, tau joue un rôle à la fois structurel et dynamique (Sontheimer, 2015). Ce taux de phosphorylation monte à 6—8

Partie Bibliographique

molécules de phosphate dans les DNF (Wang et Wang, 2015). En effet, même en présence de DNF, les neurones peuvent survivre pendant des années (Sontheimer, 2015).

Les régions saines du cerveau, sont comme des rails alignés parallèlement sur lesquels circulent les nutriments nécessaires au bon fonctionnement. C'est la protéine Tau qui permet de maintenir ces rails parallèles. Par contre, si la protéine Tau se désagrège en filaments, des enchevêtrements se forment. L'orientation parallèle des rails est alors perdue, ce qui va empêcher aux nutriments et aux éléments essentiels de se déplacer dans la cellule, qui finira alors par mourir (figure 4)(Degandt, 2019).

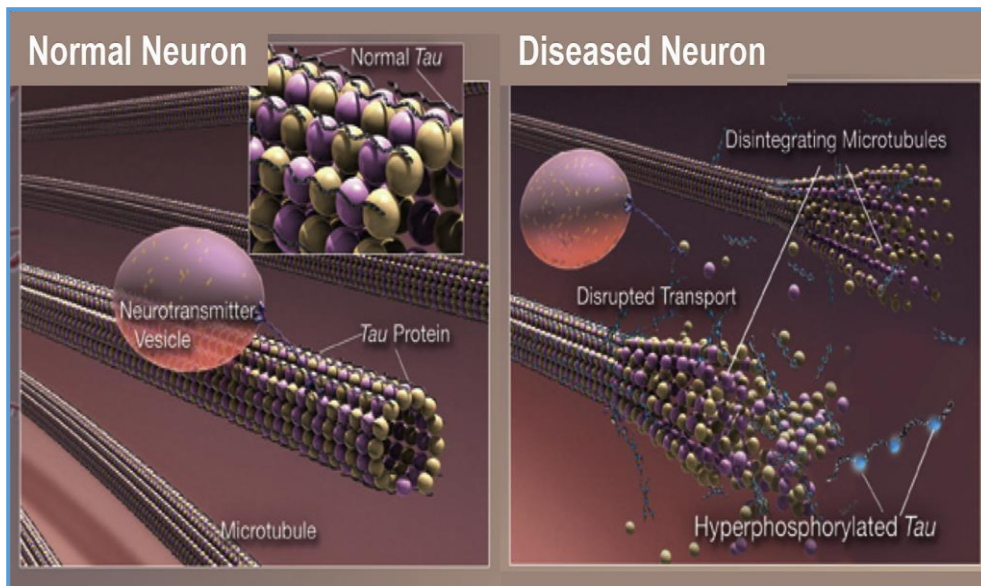


Figure 3 : Rôle stabilisateur de la protéine tau schématisé dans le cerveau sain (gauche) et malade (droit) (Sontheimer, 2015).

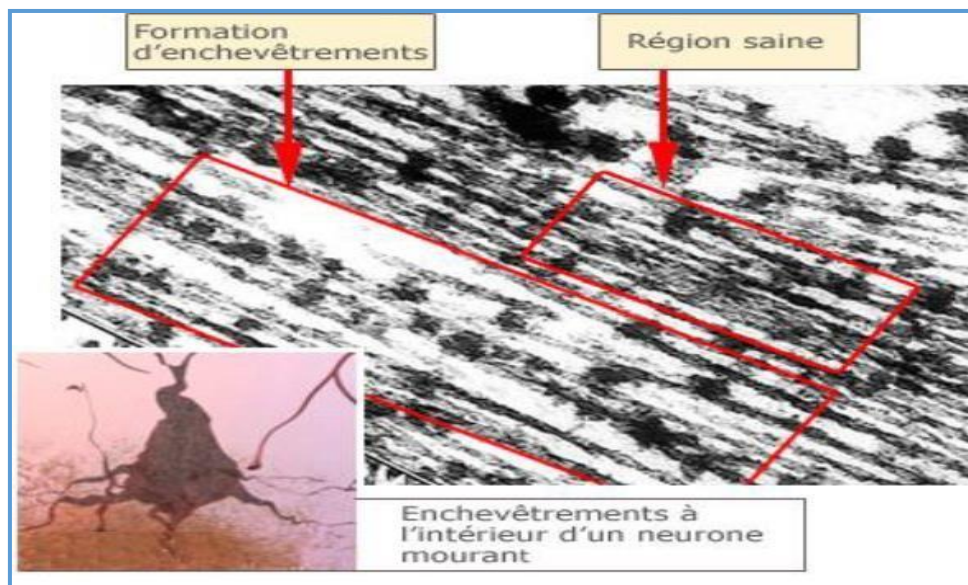


Figure 4 : Photo prise au microscope électronique, deux régions sont distinctes : Région saine et Région avec des enchevêtrements (Alzheimer's Association, 2020)

2. Cerveau et Alzheimer

Sous la calotte crânienne, l'anatomie du cerveau montre, la masse encéphalique enveloppée par la dure mère qui se présente sous la forme d'un ovoïde régulier. Elle est solidement maintenue dans sa forme et ses dimensions par les méninges et se compose en deux moitiés symétriques (les hémisphères) séparées par une fonte médiane (inter-hémisphérique) plus large en arrière qu'en avant.

Les hémisphères conservent leurs formes grâce à la pie mère. Mais lorsqu'elle est enlevée, la substance cérébrale s'affaisse ou se déchire (à cause de son propre poids). Les hémisphères sont constitués par une masse de tissus nerveux et parcourus par des anfractuosités linéaires (la plupart sinueuses) qu'on appelle : sillons.

Les circonvolutions du cerveau sont dirigées d'avant vers l'arrière par les circonvolutions frontales (antérieures), les circonvolutions occipitales (postérieurs) et les circonvolutions pariétales (moyennes) (**figure 5**) (**Brissaud, 1893**).

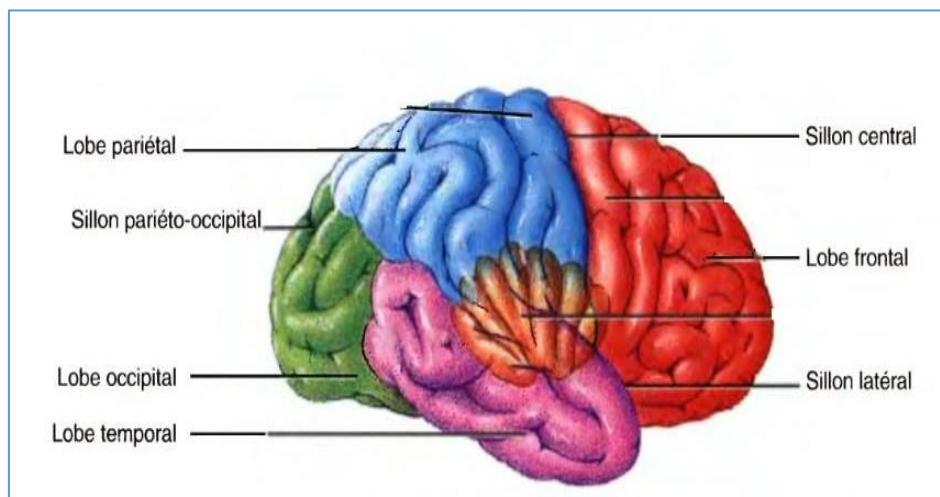


Figure 5: Vue latérale du cerveau (**Tortora et Grabowski, 1993**)

La maladie d'Alzheimer modifie le cerveau tout entier (**figure 6**). Elle provoque une mort précoce des cellules nerveuses, et une perte de tissu dans tout le cerveau. Avec le temps, le cerveau se rétracte progressivement (**Degandt, 2019**).

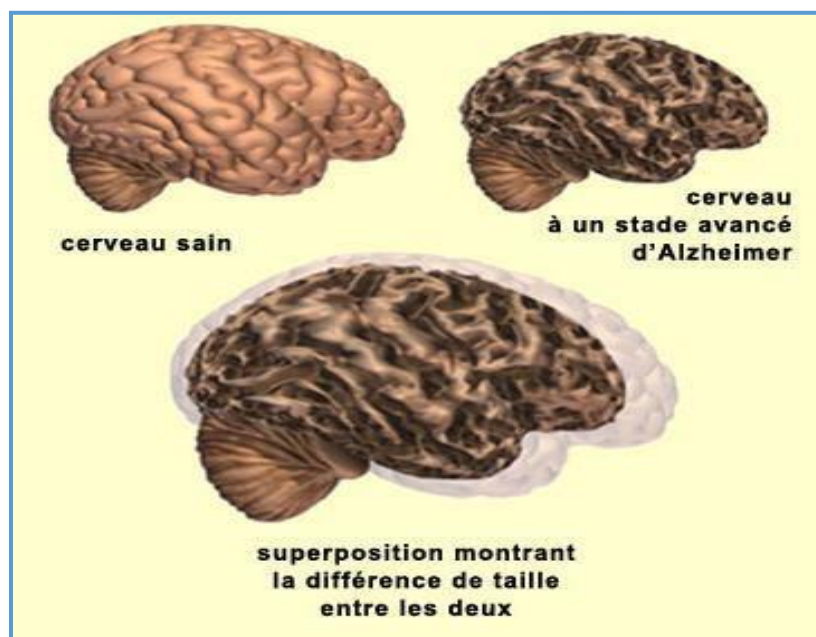


Figure 6 : La maladie d'Alzheimer modifie le cerveau tout entier (Alzheimer's Association, 2020)

3. Fonction cognitive

De nombreux aspects du fonctionnement cognitif changent avec l'âge et, bien que de nombreuses fonctions cognitives diminuent avec l'âge. Certaines personnes développent des conditions liées à l'âge qui détériorent considérablement leur fonctionnement cognitif, y compris la démence progressive telle que la maladie d'Alzheimer (Harvey et Mohs, 2001). Ainsi, la préservation du fonctionnement cognitif fait partie intégrante du maintien d'un mode de vie sain, actif et indépendant pour les personnes âgées (Bixter et al., 2018).

On définit la cognition comme étant la création et la manipulation de représentations mentales. Il existe différents types de fonctions cognitives associées à un déficit particulier pour chaque sujet malade. Citons, le langage (aphasie), la représentation des gestes (apraxie), la mémoire (amnésie), la représentation du corps (asomatognosie), l'identification d'objets (agnosie), l'attribution d'un sens (trouble sémantique), le traitement de l'espace (négligence spatiale), ou le calcul (acalculie). Ces fonctions sont dites instrumentales à l'exception de la mémoire.

Les fonctions instrumentales sont complémentaires des fonctions exécutives qui permettent de générer et contrôler le comportement volontaire dirigé vers un but.

Partie Bibliographique

La vigilance et l'attention sont indispensables à l'orchestration de la mélodie de la pensée, les instrumentistes (fonctions instrumentales) jouant sous le contrôle du chef d'orchestre (fonctions exécutives) (Capron, 2015).

3.1. Principaux tests de dépistage de la fonction cognitive

Les tests de dépistage de la fonction cognitive les plus utilisés

- ✓ **Test d'horloge** : Plusieurs versions du test de l'horloge ont été développées. Dans la version la plus simple, l'examineur présente un cercle au patient à qui il demande uniquement de « dessiner une horloge ».
- ✓ **Mental State Examination(MMSE)** : C'est un test développé pour le diagnostic de démence. Les sous-parties les plus discriminatives du MMSE pour le diagnostic de démence sont le rappel différé, l'orientation spatiale (étage), l'orientation temporelle (jour du mois et de la semaine) et la copie de figure. Ainsi, l'examineur pourra relever différentes caractéristiques qui ne sont pas cotées dans le score mais sont corrélées au risque de démence : le temps de passation, le nombre d'hésitations, l'âge et l'autonomie.
- ✓ **Montreal Cognitive Assesment test (MoCA)**: Est un test qui présente plusieurs intérêts par rapport au MMSE, il est libre de droits, il est plus sensible aux troubles cognitifs légers que le MMSE, il examine mieux les fonctions exécutives que le MMSE, il a été validé dans un grand nombre de langues différentes et il ne nécessite pas de matériel (Capron, 2015).

4. Physiologie de la mémoire

D'après Garrigues et Sentiers, (2010) la mémoire sert à mettre en relation l'individu avec le monde extérieur : c'est la fonction qui permet de capter, coder, conserver et restituer les stimulations et les informations que nous percevons.

En 1968, Atkinson et Shiffin ont proposé un modèle séquentiel de la mémoire dans lequel trois étapes décrivent le cheminement d'une information entre le moment où elle est perçue et celui où elle est définitivement stockée (**figure 7**) (Croisile, 2009).

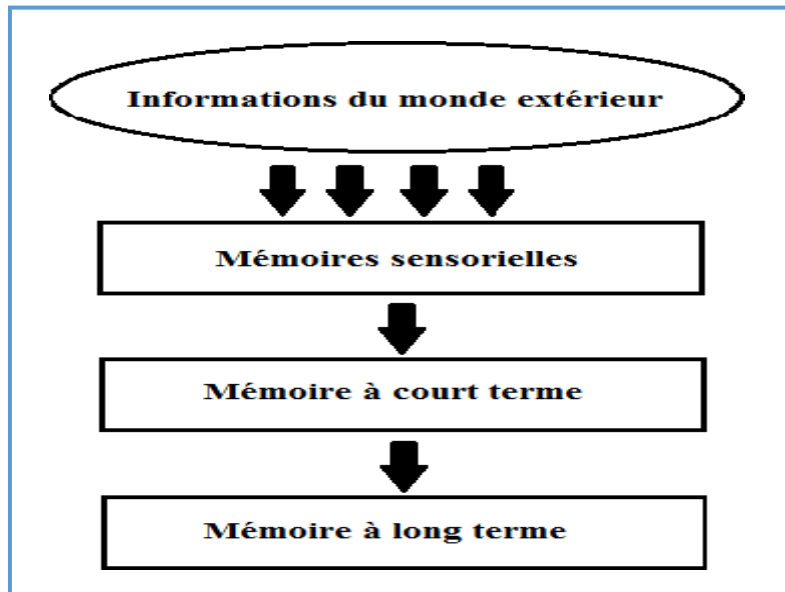


Figure 7 : Le modèle séquentiel d'Atkinson et Shiffrin (1968) (Croisile, 2009).

4.1. Types de Mémoire

4.1.1. Mémoire sensorielle

Notre environnement nous adresse des messages sensoriels auditifs, visuels, olfactifs, gustatifs et tactiles. Ces messages sont transmis par les organes des sens à des aires cérébrales sensorielles. Il en résulte des informations qui peuvent persister dans des instants très courts, de l'ordre de 300 à 500 millisecondes pour la mémoire sensorielle visuelle. En revanche, le temps pour la mémoire auditive est de 2 à 3 secondes.

Ces mémoires sensoriels sont le point de départ de deux processus fondamentaux très élaborés :

- le premier processus est la reconnaissance des informations sensorielles.
- le second processus est la conservation définitive de la trace des informations. (Croisile, 2009)

4.1.2. Mémoire à court terme

La mémoire à court terme dite aussi mémoire immédiate se repose sur des informations sensorielles pertinentes. Ces dernières sont dirigées vers un système de durée supérieure qui fait appel à la mémoire à court terme. Ses principales caractéristiques sont sa courte durée (pendant moins d'une minute environ), sa capacité limitée et sa très grande sensibilité aux interférences (Croisile, 2009). Le cortex préfrontal joue un rôle essentiel dans l'établissement des modèles soutenus d'activité neurale qui représentent des informations dans la mémoire à court terme (Courtney, 2010).

4.1.3. Mémoire de travail

C'est une extension plus récente au concept de mémoire à court terme. Elle se caractérise comme permettant d'effectuer des traitements cognitifs (de la pensée) sur les éléments qui y sont temporairement stockés. Elle serait donc plus largement impliquée dans des processus faisant appel à un raisonnement, comme lire, écrire ou calculer par exemple, c'est-à-dire de retenir une information instantanée pendant 20 à 30 secondes (**baddeley, 1992**).

4.1.4. Mémoire à long terme

La mémoire à long terme (MLT) est le lieu de stockage de toutes les expériences, événements, informations, émotions, capacités, mots, catégories, règles, et jugements qui ont été acquis par les mémoires sensorielles et à court terme. Elle nous permet de conserver des informations pour une longue durée parfois illimitée. La MLT constitue pour chaque personne, toute sa connaissance du monde et d'elle-même (**France et al., 2013**).

Elle se compose de la mémoire explicite ou déclarative qui est la mémoire du « savoir que » et de la mémoire implicite qui est la mémoire du « savoir comment ».

- ❖ **Mémoire explicite ou déclarative** se compose de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique :
- ❖ **Mémoire épisodique** est la mémoire des événements vécus, mémoire des souvenirs, mémoire autobiographique. Elle permet à un sujet de se rappeler les événements qu'il a personnellement vécus dans un lieu et à un instant donné (**Garrigues et Sentiers, 2010**). L'hippocampe a un rôle essentiel dans l'encodage et la récupération des informations, le stockage concerne le néocortex (**Thomas et al., 2016**).
- ❖ **Mémoire sémantique** est le système par lequel l'individu stocke sa connaissance du monde et la construction de sa représentation mentale. Une grande partie de cette mémoire nous est accessible rapidement et sans effort. C'est la mémoire du sens des mots, des règles et des concepts, des faits historiques et de certaines connaissances sur soi, sans que nous sachions à quel moment nous avons appris cette information. Elle est indépendante du contexte spatio-temporel de son acquisition (**Garrigues et Sentiers, 2010**). Les lobes temporaux externes sous-tendent la mémoire sémantique (**Thomas et al., 2016**).
- ❖ **Mémoire implicite** est la mémoire du « savoir comment » ; elle est formée par la mémoire procédurale qui est celle des habiletés motrices (piano, vélo, etc.) ; elle correspond à la mémoire des habitudes. Il s'agit d'un apprentissage difficile qui s'est automatisé (tel que conduire, ou jouer d'un instrument de musique) (**Garrigues et**

Partie Bibliographique

Sentiers, 2010). Les noyaux gris centraux, le cervelet et le système limbique sont les composants du cerveau impliqués dans l'acquisition de nouvelles compétences et habitudes (**Camina et Güell, 2017**).

4.2. Stockage des informations

Les connexions synaptiques, forment un réseau fait de milliers de milliards de connexions qui s'organise sous forme de circuits de neurones (**Houdart, 2006**). La propagation électrique le long des neurones se fait grâce à un potentiel d'action (PA). L'influx nerveux se transmet d'un neurone à l'autre via l'espace synaptique.

Cette impulsion électrique doit être convertie en une étape chimique beaucoup plus lente. Le signal électrique permet le relâchement dans l'espace synaptique de vésicules remplies de neurotransmetteurs. Une fois libérés, ces neurotransmetteurs traverseront l'espace pour se lier à des récepteurs « post-synaptiques » situés à la surface de la cellule suivante. Cette liaison provoquera l'ouverture de canaux dans la membrane de la cellule, avec l'entrée et la sortie d'ions de la cellule créant un nouveau signal électrique qui se propagera jusqu'à la prochaine synapse, et ainsi de suite (**Garrigues et Sentiers, 2010**).

5. Physiopathologie de la mémoire

La perte de la mémoire est un des symptômes des démences qui désignent de nombreuses maladies affectant le raisonnement, comme la maladie d'Alzheimer. Toutes liées à un dysfonctionnement de neurones du cerveau, elles se caractérisent par un déclin des facultés intellectuelles : perte de la mémoire, déstructuration de la pensée, problèmes d'orientation... Elles touchent principalement les personnes âgées (**Garrigues et Sentiers, 2010**).

La mémoire se dégrade progressivement et non subitement, touchant la mémoire des événements récents en premiers, Selon la Loi de Ribaud : « on perd en premier ce que l'on a acquis en dernier » (**Lücker et al., 2003**).

D'après **Eustache et ses collaborateurs. (2006)** toutes les composantes de la mémoire ne sont pas touchées de la même façon dans la MA. La première zone touchée par les lésions anatomopathologiques est la région hippocampique qui est le siège de la mémoire épisodique (personnes, lieux, faits). En fait, de nombreuses recherches suggèrent que la mémoire épisodique s'appuie sur la mémoire sémantique et que l'intégrité de cette dernière est indispensable au bon fonctionnement de la mémoire épisodique.

Partie Bibliographique

La mémoire sémantique et la mémoire de travail sont également perturbées très tôt dans la MA, la mémoire sémantique est peu sensible aux effets de l'âge : son atteinte constitue donc un argument précieux en faveur d'une maladie dégénérative (**Eustache et al., 2006**).

La maladie d'Alzheimer affecte donc en priorité les systèmes de mémoire les plus élaborés. En revanche, les systèmes de plus bas niveau, qui mettent en jeu des processus automatiques, semblent plus résistants, tout du moins aux premiers stades de l'affection (**Eustache et al., 2006**).

6. Métabolisme et maladie d'Alzheimer

La neurogénèse de certaines régions cérébrales est un processus constant durant la vie mais qui diminue avec l'âge. Ce processus dépend de plusieurs facteurs, en particulier métaboliques.

6.1. Métabolisme lipidique

Les acides gras polyinsaturés, favoriseraient la neurogénèse. Par contre, les graisses animales seraient néfastes à long terme sur la production de certains facteurs de croissance , sur la mémoire et l'apprentissage (**Maitre et al., 2017**).

L'acide docosahexaénoïque DHA est un acide gras polyinsaturé à longue chaîne de la famille des oméga-3. Le DHA ne peut pas être synthétisé de novo dans le cerveau (**Würtz et al., 2015**) et de ce fait sa source est alimentaire. Le DHA est essentiel au développement normal du cerveau au début de la vie et est fréquemment associé à la cognition (**Cederholm et al., 2013**). Un apport élevé pourrait également être bénéfique chez les sujets âgés. Aussi, l'apport en DHA et en huile de poisson est associés à un risque faible de la maladie d'Alzheimer (**Morris et al., 2016**).

Aussi, le cholestérol joue un rôle important dans la fluidité, la perméabilité de la membrane et le fonctionnement des protéines associées à la membrane (**Hooijmans et Kiliaan, 2008**). Et de ce fait, il est nécessaire à la formation des synapses (**Mauch et al., 2001**), à une bonne transmission électrique (**Hooijmans et Kiliaan, 2008**), et sert de barrière importante contre les fuites de sodium (**Haines, 2001**). Des études cliniques chez l'homme ont montré que l'hypercholestérolémie prédispose à des déficits cognitifs de type Alzheimer. Cette situation accroît la concentration des oligomères et des fibrilles A β et contribue à l'installation du déficit cognitif.

Certaines études rapportent que des traitements avec des inhibiteurs de la synthèse de cholestérol endogène (statines) semblent ralentir ou inhiber le développement de la maladie

(Löffler *et al.*, 2016; Giudetti *et al.*, 2015).

6.2. Métabolisme protéique

Les acides aminés (aa) et leurs dérivés sont nécessaires au bon fonctionnement du système nerveux central (SNC). Un apport insuffisant en protéines alimentaires entraîne des troubles cérébraux (Kar *et al.*, 2008). En apparence, deux structures cérébrales sont plus sensibles à cette carence : l'hippocampe et le cortex (Valentine, 2020).

Le tryptophane (aa neutre) est le principal substrat impliqué dans la synthèse de la sérotonine et des catécholamines (Fernstrom et Fernstrom, 2007). Le tryptophane joue un rôle modulateur dans le sommeil et les processus comportementaux. Aussi, De faibles concentrations de tryptophane peuvent conduire à des troubles cognitifs et d'humeur (Muñoz *et al.*, 2018).

Cependant, il est utile de citer, que dans le cerveau, la glutamine est un précurseur essentiel pour la biosynthèse des neurotransmetteurs. Il est impliqué dans le cycle glutamine-glutamate / GABA, et donc dans la signalisation excitatrice dans le cerveau (Zhou et Danbolt, 2014). Cependant, un excès de glutamate (excitotoxicité) est considéré comme nuisible (Nakanishi, 1992).

6.3. Métabolisme glucidique

le sucre en excès serait néfaste à long terme sur la production de certains facteurs de croissance, sur la mémoire et l'apprentissage (Maitre *et al.*, 2017).

Le cerveau est caractérisé par un taux élevé de consommation de glucose (Chen et Zhong, 2013). Les niveaux de glucose cérébral sont directement liés aux niveaux de glucose dans le sang (Cisternas et Inestrosa, 2017).

La baisse de l'utilisation du glucose chez les patients atteints de MA a été associée à différentes altérations au niveau moléculaire, telles qu'une diminution de l'expression de GLUT1, GLUT3 et GLUT4 dans le cortex et l'hippocampe et une résistance à l'insuline dans le cerveau (Bubber *et al.*, 2005; Amaral *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2005; Peng *et al.*, 2008; Schapira, 2012; Simpson, 1994).

L'interaction entre l'insuline et les récepteurs de l'insuline déclenche la phosphorylation de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) et de la protéine kinase B (PKB) (Neumann *et al.*, 2008). Cependant, la perte de La signalisation de l'insuline cérébrale a été rapportée chez des patients atteints de MA (Talbot *et al.*, 2012b). Il est important de noter que les niveaux de molécules liées aux voies de signalisation de l'insuline, telles que PI3K et PKB, dans le cerveau sont diminués chez les patients diabétiques (Liu *et al.*, 2011).

De plus, des élévations plasmatiques précoces de l'amyloïde β (A β) peuvent

Partie Bibliographique

déclencher un dysfonctionnement du métabolisme périphérique en raison à une résistance à l'insuline, à un stress oxydatif et à une inflammation. L'amyloïde β et la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) peuvent exacerber l'amyloïdogenèse et entraîner la mort des cellules pancréatiques et neuronales.

Ainsi, la réduction de la masse de cellule bêta pancréatique et l'apparition du diabète peuvent induire une réduction des niveaux d'insuline cérébrale conduisant à une aggravation supplémentaire des troubles synaptiques et cognitifs (**figure 8**). En conséquence, L'amyloïde β ($A\beta$) est considéré comme le principal lien entre le diabète de type 2 et la maladie d'Alzheimer (**Wijesekara et al., 2018**).

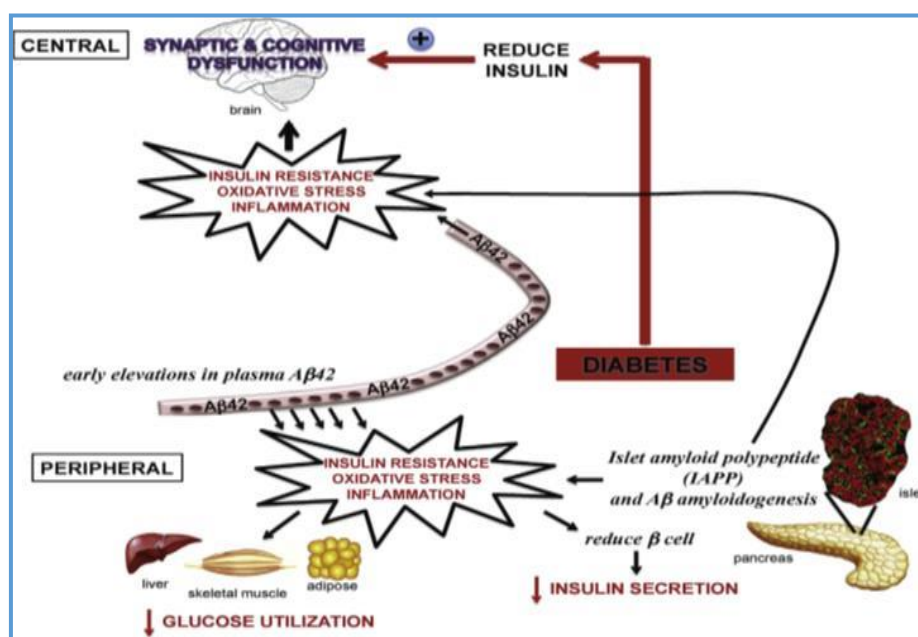


Figure 8: Lien entre le diabète type 2 et la maladie d'Alzheimer (Wijesekara et al., 2018)

7. Epidémiologie

En raison de l'association de la MA avec le vieillissement et selon les dernières estimations d'*Alzheimer's Disease International* le nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées va augmenter de façon significative, car les populations âgées continuent d'augmenter (**Hebert et al., 2013**).

Au niveau mondial, plus de 50 millions de personnes atteintes de démence étaient estimés en 2019 (**Evans-lacko et al., 2019**). Chaque année, environ 5 à 7 millions de nouveaux cas de MA sont enregistrés dans la population gériatrique (**Robinson et al., 2017**). Les recherches épidémiologiques ont constamment montré des différences dans les taux de démence entre les différentes populations géographiques et ethniques et autres caractéristiques sociodémographiques (**El-Metwally et al., 2019**).

Par rapport aux pays d'Europe et en Amérique du Nord, les taux de démence sont plus faibles que dans des pays comme ceux d'Afrique et d'Asie, en particulier Singapour, le Japon, la Chine, le Nigéria et l'Inde (**Wimo et al., 2003**).

Aux Etats-Unis, il y avait 3,65 millions de cas de maladie d'Alzheimer clinique en 2017. Parmi eux, environ 1,54 million ont été estimés avec un stade avancé qui nécessitent un niveau de soins équivalent à celui des maisons de retraite. Nous prévoyons que d'ici 2060, la prévalence de la MA clinique aux États-Unis passera à 9,30 millions (**Brookmeyer et al., 2018**).

En **France**, plus de 850 000 personnes atteintes par la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, en 2014 (**Plan maladies neurodégénératives, 2019**).

Le **Moyen-Orient** comme d'autres pays a subi de nombreux changements considérables comme d'autres pays du monde, qui ont eu un impact direct sur les problèmes de santé de la population (**Albugami, 2018**). Un rapport de l'OMS a révélé une augmentation alarmante de la démence dans la région du Moyen-Orient, où la prévalence pourrait avoir une augmentation de 125% d'ici 2050 (**Duthey, 2013**). Un nombre limité de données est actuellement disponible au pays du Moyen-Orient sur la maladie d'Alzheimer et la démence (**El-Metwally et al., 2019**).

En **Algérie**, Près de 200.000 cas d'Alzheimer étaient estimés en 2018 à l'échelle nationale (**Amalou, 2018**).

8. Facteurs de risque

L'étiologie exacte de cette pathologie reste encore obscure (**Lise et al, 2003**). La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection hétérogène et multifactorielle impliquant une combinaison de facteurs héréditaires et environnementaux. Une vraie politique de prévention ne peut se baser que sur l'existence de facteurs de risque connus et établis (**Ankri, 2009**).

8.1. Facteurs non modifiables

- **Age**

L'âge reste sans conteste un facteur net des démences et de la maladie d'Alzheimer (**Ankri, 2009**). La majorité des personnes atteintes de démence d'Alzheimer ont l'âge de 65 ans ou plus (**Hebert et al., 2013**). L'incidence double par tranche d'âge de 5 ans au-delà de 65 ans (**Duyckaerts et Pasquier, 2002**).

- **Sexe**

Les femmes ont un risque de maladie d'Alzheimer accru par rapport aux hommes (**Li, 1992**). Le sexe féminin est également un facteur de risque non accessible à la prévention (**El Kabiri, 2006**).

- **Antécédents familiaux**

Le risque relatif de la maladie d'Alzheimer chez les sujets ayant un parent au premier degré atteint de cette pathologie est estimé entre 2 et 4 fois plus par rapport aux sujets n'ayant pas d'antécédents familiaux (**Breitner, 1996**). Ceux qui ont plus d'un parent au premier degré ont encore plus de risque (**Lautenschlager et al., 1996**).

- **Facteur génétique**

Il existe deux types de MA du point de vue génétique : une forme familiale héréditaire de type autosomique dominante, et une forme sporadique. Les deux formes sont semblables sur le plan clinique, mais diffèrent selon l'âge de survenue et la fréquence.

➤ **La forme familiale** est rare ; elle survient avant l'âge de 50 ans et se transmet de façon autosomique dominante (**El Kabiri, 2006**).

➤ **La forme sporadique** de la MA est la plus fréquente des deux formes. Elle survient au-delà de 60 ans (**El Kabiri, 2006**). Dans cette dernière seul le gène codant pour l'Apolipoprotéine E semble être considéré comme un facteur de susceptibilité de la maladie d'Alzheimer (**Ankri, 2009**). En fait tout le monde hérite de l'une des trois formes du gène APOE e2, e3 ou e4 de chaque parent (**Mahley et Rall, 2000**). Avoir la forme e4 augmente le risque de développer la maladie d'Alzheimer par rapport à la forme e3. tandis que la forme e2 peut diminuer le risque par rapport à la forme e3 (**Holtzman et al., 2012; Loy et al., 2014**). Les porteurs de l'allèle e4 ont quatre à huit fois plus de risque de développer la maladie (**Ankri, 2009**).

le gène de l'apolipoprotéine E (APOE) est localisé sur le chromosome 19 (**Broeckhoven et al., 1994**).

8.2. Facteurs modifiables

- **L'IMC**

Un indice de masse corporelle (IMC) élevé en milieu de vie est associé à un risque accru de démence plusieurs années après, alors que chez des personnes âgées c'est un IMC faible qui est associé à la survenue de la démence (**Gustafson, 2006**).

- **Niveau d'éducation**

Les sujets ayant un niveau d'instruction inférieur étaient plus susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer (**Letenneur et al., 1999a**).

- **Dépression**

Les troubles dépressifs sont souvent associés à l'histoire de la MA pour environ 40 à 50 % des patients (**Ye et al., 2016**).

- **Sommeil**

Les troubles du sommeil sont un facteur d'accumulation de peptides amyloïdes, et sont associés à un risque accru de développer la MA (**Cedernaes et al., 2017**).

- **Facteurs de risque de type vasculaire**

Des données de plusieurs études montrent que les facteurs de risque de type vasculaire, mesurés au début ou au milieu de la vie adulte sont associés au risque de démence à un âge avancé (**Brayne, 2007 ; Hatchinski, 2008 ; Whalley et al. 2006**).

- **AVC**

La survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) augmente le risque de MA. L'incidence des AVC et celle de la démence sont liées chez les personnes de plus de 85 ans (**El Kabiri, 2006**).

- **L'hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle semble être associée à un risque accru de la maladie d'Alzheimer et le traitement de l'hypertension artérielle pourrait entraîner une réduction importante de l'incidence de la maladie (**Ankri, 2009**).

- **Diabète**

Dans les grandes études de cohorte, le diabète augmente de 1,5 à 2 fois le risque de maladie d'Alzheimer (**Sanz, 2009**).

- **Cholestérol**

Les forts taux chroniques de cholestérol circulant accroît la concentration des oligomères et des fibrilles A β et contribue à l'installation du déficit cognitif de type Alzheimer (**Löffler et al., 2016; Giudetti et al., 2015**).

9. Hygiène de vie

Une bonne hygiène de vie, c'est –à-dire saine et durable, pourrait prévenir le risque de MA (**Pope et al., 2003**). Des conseils peuvent être retenus, ce sont aussi ceux qui permettent de préserver un bon état cardiovasculaire, métabolique et même vasculaire cérébral, donc un bon statut cognitif :

- Maintenir un poids stable, surtout ne pas perdre de poids, maintenir un niveau stable de cholestérol et de la tension artérielle
- Maintenir un état d'hydratation correct
- Eviter de fumer, de boire l'alcool (**Ferry, 2008**)
- Compter sur un régime méditerranéen qui peut non seulement diminuer le risque de la MA, mais aussi augmenter les performances cognitives au fil du temps (**Féart et al., 2010**). Ce régime privilégie les fruits et légumes, élimine les acides gras saturés et préfère les acides gras polyinsaturés, propose du poisson et une faible quantité de viande rouge et de vin (**Willett et al., 1995**).
- Rester socialement et mentalement actif tout au long de la vie (**Alzheimer's Association, 2017**)
- Préserver le statut en micronutriments, sans oublier que des suppléments alimentaires globaux permettent de compenser les carences créées par des alimentations aberrantes, en particulier restrictives (**Ferry, 2008**)
- L'activité physique a fait l'objet de plusieurs études .Elle parait protéger contre toutes les formes de déclin cognitif et en particulier chez la femme (**Lindsay et al., 2004**) . Elle est bénéfique même pratiquée tardivement (ex : la marche) (**Weuve et al., 2004**).
- L'activité de loisir pratiquée au moins deux fois par semaine durant la vie adulte était associée à un risque réduit de démence et de MA (**Rovio et al., 2005**).
- Une sieste inférieure à 60min aurait un effet protecteur et ce d'autant plus que le sujet serait porteur de l'allèle e4 de l'Apo E, Alors qu'une durée supérieure serait néfaste surtout chez les porteurs du même allèle (**Asada et al., 2000**).

Matériel & Méthodes

Matériel et Méthodes

Ce présent travail est une thématique proposée par Mme Eddaikra. Il s'est déroulé pendant la période de confinement, lié à la pandémie du covid19 (Avril- juillet 2020).

Notre travail consiste à une étude prospective et une étude rétrospective dont l'objectif est de faire des corrélations entre les troubles primitifs et secondaires de la mémoire, les signes cliniques et les troubles métaboliques chez les sujets atteints d'Alzheimer.

Sachant que nous ne pouvions pas réaliser notre stage pratique « dosages biochimiques » suite aux conditions de pandémie COVID19. Nous nous sommes intéressés dans la première partie de notre travail à une étude rétrospective, qui a été réalisée à l'hôpital CHU Frantz fanon de Blida au service de neurologie avec la collaboration du Pr AMALOU.

La deuxième partie de notre travail est une étude prospective « questionnaire en ligne » qui avait pour but de rechercher les facteurs de risques, les troubles cognitifs et métaboliques liés à la maladie d'Alzheimer.

Nous tenons à préciser que le suivi de notre formation par notre promotrice s'est réalisé par visioconférence pendant toute la durée de confinement.

1. Matériel

L'étape de prélèvement et dosage n'a pas pu être réalisée suite au confinement lié à la pandémie COVID 19. Cette partie a été réorientée par les soins de notre promotrice vers une étude prospective « questionnaire en ligne » et une étude rétrospective « dossiers des malades».

2. Méthode d'étude

2.1. Protocole de l'étude

Deux types de méthodologies distinctes ont été mises en œuvre pour répondre aux objectifs de l'étude : la première repose sur une analyse rétrospective ; la seconde repose sur une enquête prospective.

Le protocole de notre étude est schématisé par l'organigramme de la figure 9 Ci-dessous

Matériel et Méthodes

Etude des troubles primitifs et secondaires de la mémoire,
Signes cliniques, métaboliques et facteurs de risques de la
fonction cognitive sujets atteints de la maladie d'Alzheimer

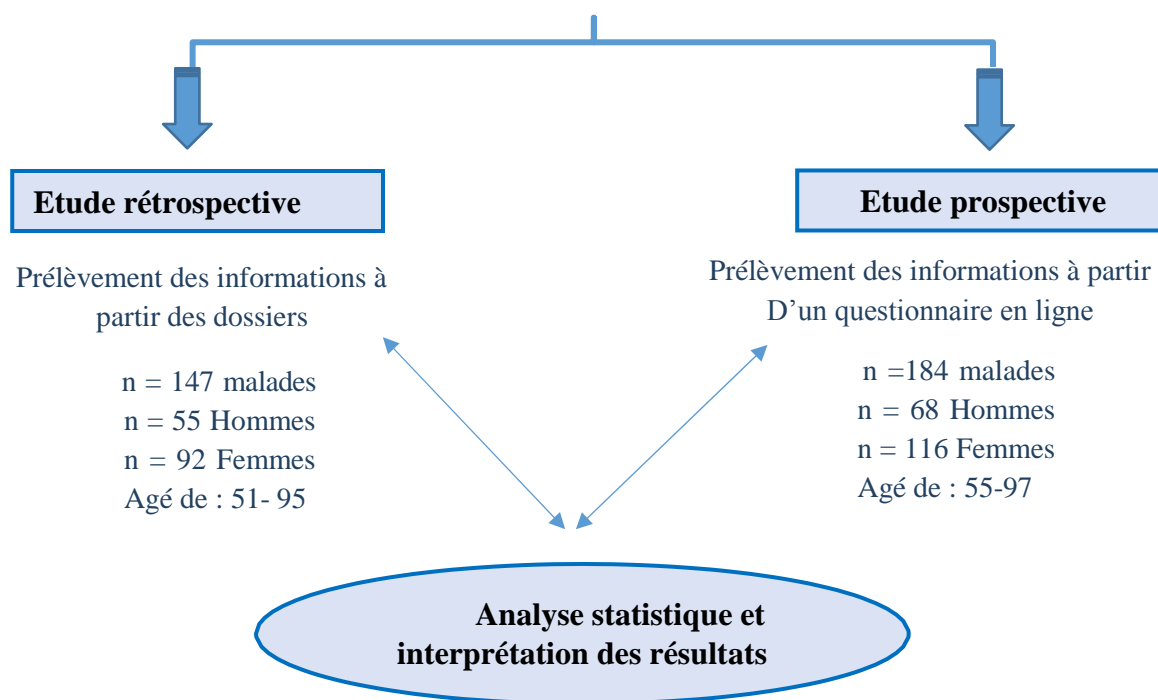


Figure 9 : Organigramme représentatif du Protocole de l'étude

2.2. Etude rétrospective

Les informations ont été recueillies à partir des dossiers des malades pris en charge au niveau du service de neurologie au CHU Frantz fanon Blida selon les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

❖ **Critères d'inclusion :**

Tous les patients consultés pour une maladie d'Alzheimer signalée entre 2016 et 2019 dans le service de neurologie au CHU Frantz fanon Blida ont été inclus.

❖ **Critères d'exclusion :**

- Dossiers inexploitable : ne contiennent pas des informations utiles pour notre étude ou non détaillés.
- Dossiers des patients traités pour une maladie apparentée « Parkinson, AVC ... » et non pas l'Alzheimer.
- Dossiers d'un autre type de démence ou d'un type inconnu.

Les données recueillies par malade étaient :

A) Données sociodémographiques

- Le sexe.
- L'âge.
- Le niveau d'instruction.

B) Facteurs de risque

- L'HTA.
- Le Diabète.
- Les antécédents familiaux de MA.

C) Données cliniques

Perte d'autonomie, hallucination, agnosie...etc.

D) Données du bilan neuropsychologique

Nous avons relevé principalement, les résultats des tests neurocognitifs suivants :

- Le « Mini-Mental State Examinaisons » de Folstein (MMSE) possède des scores seuil pour classer le stade de la maladie d'Alzheimer.
- Test d'horloge.
- IADL

E) Données du bilan biologique

Nous avons recueilli les résultats du bilan biologique comprenant :

- Bilan glucidique.
- Bilan thyroïdien.
- Bilan vitaminique (D- B12- B9).
- Bilan lipidique.

Au total, 147 dossiers ont été retenus, saisis, puis validés dans un fichier de Microsoft Excel pour être ensuite analysés.

2.3. Etude Prospective

Les renseignements sur les facteurs de risque, les troubles cognitifs et métaboliques de la maladie d'Alzheimer de l'enquête prospective ont été récoltés grâce à un questionnaire en ligne.

➤ Population d'étude

Nous avons mis en ligne un questionnaire destiné aux proches des patients atteints de la maladie d'Alzheimer auxquels nous avons demandé le lien de parenté avec les personnes cibles.

➤ **Elaboration du questionnaire**

Le questionnaire a été créé sur Google Forms, il comporte 25 questions réparties en quatre rubriques :

- ❖ La première rubrique englobe les données sociodémographiques de l'échantillon (l'âge, le sexe, lieu de résidence, niveau d'instruction).
- ❖ La deuxième rubrique permet d'identifier les différents facteurs de risque modifiables (HTA, Diabète) ainsi que les facteurs non modifiables (antécédents familiaux de la maladie d'Alzheimer).
- ❖ La troisième rubrique retrace l'âge du début de la maladie, le stade de la maladie, les signes cliniques (les troubles mnésiques, troubles du comportement, troubles du sommeil, troubles de concentration, de langage...etc.).
- ❖ La quatrième rubrique concerne les résultats du bilan biologique «glucidique, lipidique, vitaminique et thyroïdien).

Ces questions sont formulées selon deux types :

- **Questions Fermés :**

Dans ce type nous avons utilisé deux sortes de questions ; celle qui oblige l'enquêté à choisir entre deux réponses « dichotomique » et celle qui offre un éventail de réponse « à choix multiples »

- **Questions ouvertes :**

Ce sont des questions à réponses courtes

L'enquête a été réalisée en deux langues « français et arabe», afin d'obtenir le maximum de réponses possible et ainsi de pouvoir mener une étude plus large.

➤ **Diffusion**

Notre questionnaire a été mis en ligne en utilisant les réseaux sociaux afin d'obtenir un taux élevé de participation et de réponses et donc cibler les personnes d'intérêt.

Le questionnaire a été diffusé de manière à recevoir automatiquement les réponses sur notre Gmail.

➤ **Mise en forme des données**

Les 184 réponses recueillies ont été exportées sous format Excel, pour être ensuite analysées et discutées.

Résultats

1.1. Résultats de l'étude rétrospective

➤ Population d'étude

L'étude rétrospective a été portée sur un effectif de 147 patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

➤ Analyse des données démographique

- Répartition des patients selon le sexe

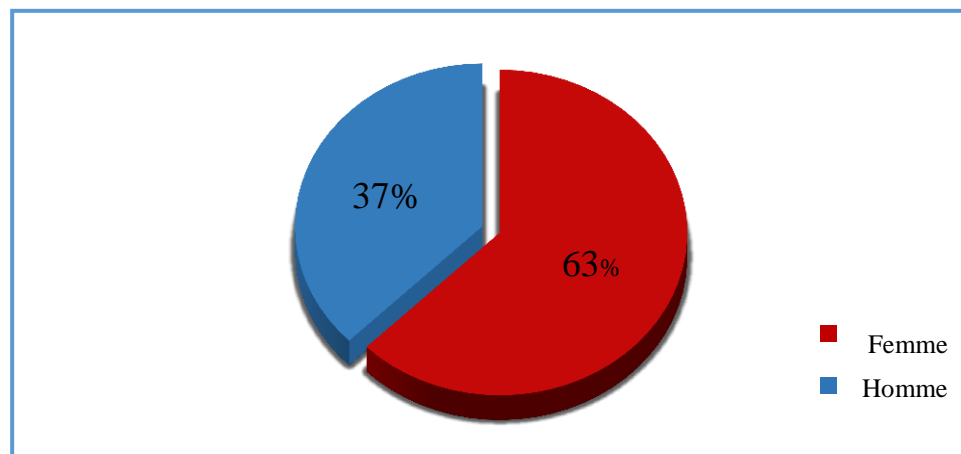


Figure 10: Répartition des patients selon le sexe

Le sexe est l'un des principaux facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. Les 147 patients étaient répartis en 92 femmes (63%) et 55 hommes (37%).

- Répartition des patients selon l'âge de la première consultation

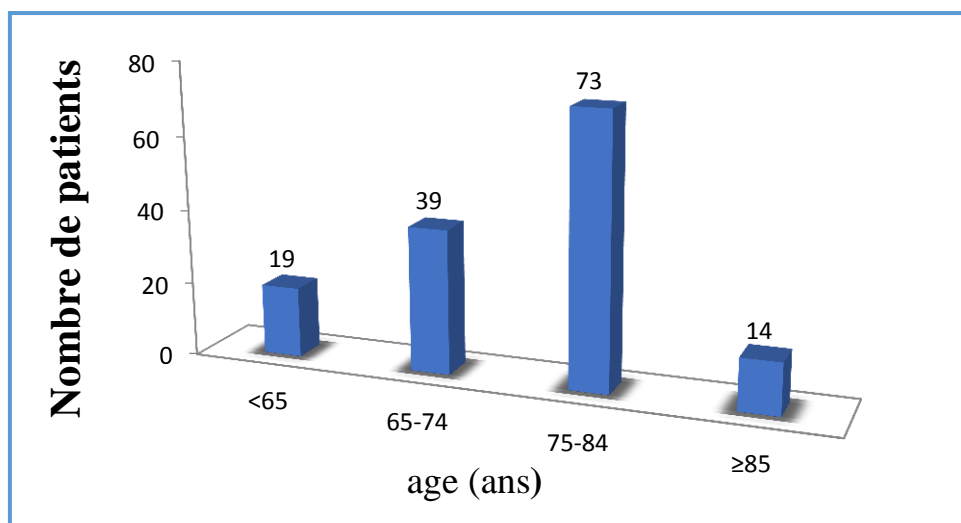


Figure 11 : Répartition des patients selon l'âge

Résultats

L'âge moyen des patients à la première consultation était égal à 75 ans, avec des extrêmes allant de 51 à 95 ans. L'intervalle d'âge pour lequel les gens sont plus susceptibles d'avoir une démence de type Alzheimer était entre [75-84ans] ce qui représente 50 %, suivi par la tranche d'âge [65-74ans] qui représente 27%.

- **Répartition des patients selon le niveau d'instruction**

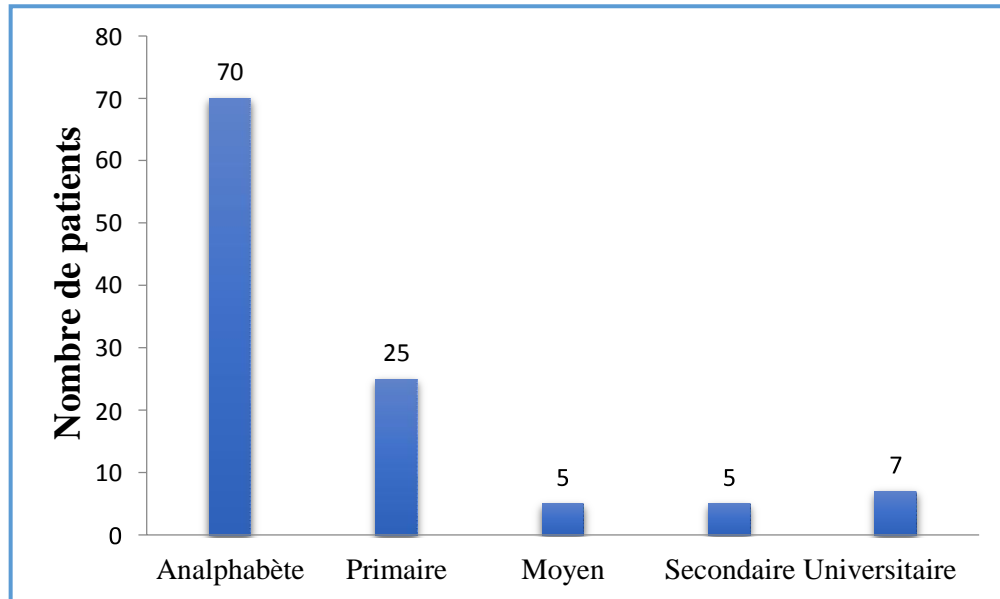


Figure 12: Répartition des malades selon le niveau d'instruction

Dans la population d'étude nous avons observé que 70 patients (48%) étaient analphabètes (51 femmes versus 19 hommes), suivis par 25 patients (17 %) avec un niveau primaire (14 femmes versus 11 hommes), 7 patients (5%) avec un niveau universitaire et 5 patients ayant un niveau moyen et 5 autres un niveau secondaire ce qui représente 3%.

Nous avons constaté aussi que 35 patients (24%) n'ont pas déclaré leur niveau d'instruction.

- **Analyse des facteurs de risque**
 - **L'hypertension artérielle**

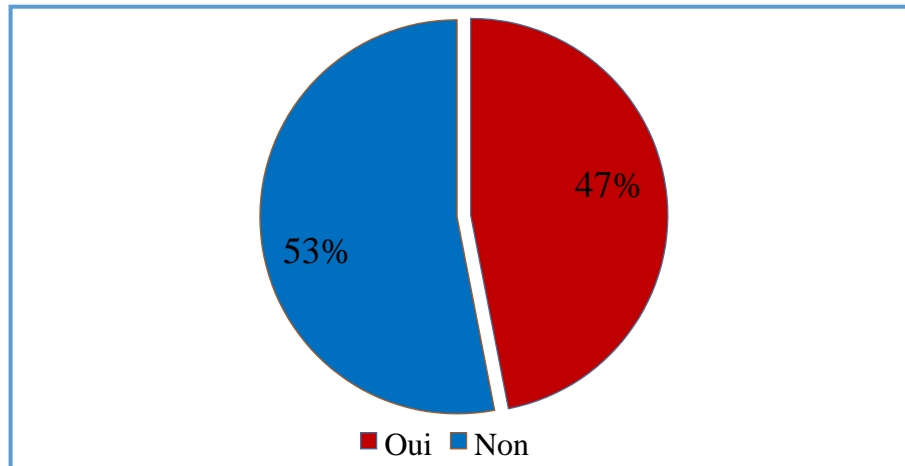


Figure 13 : Répartition des patients en fonction de l'HTA

L'HTA est l'un des facteurs de risque modifiables dans les deux sexes et à tout âge. Dans notre série 47% (n=69) des patients MA étaient hypertendus et 53%(n=78) ne l'étaient pas.

- **Diabète**

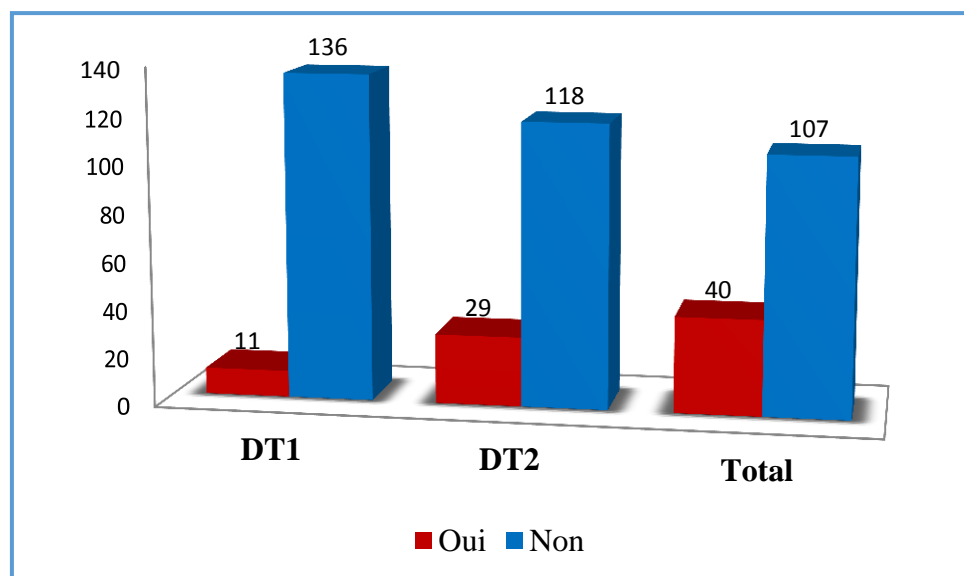


Figure 14 : Répartition des malades en fonction du diabète

Résultats

40 patients (27%) de notre échantillon étaient diabétiques; parmi eux 11 malades avaient un diabète de type 1 et 29 malades avaient un diabète de type 2. Alors que 107 patients (73%) étaient non diabétiques.

- **Antécédents familiaux**

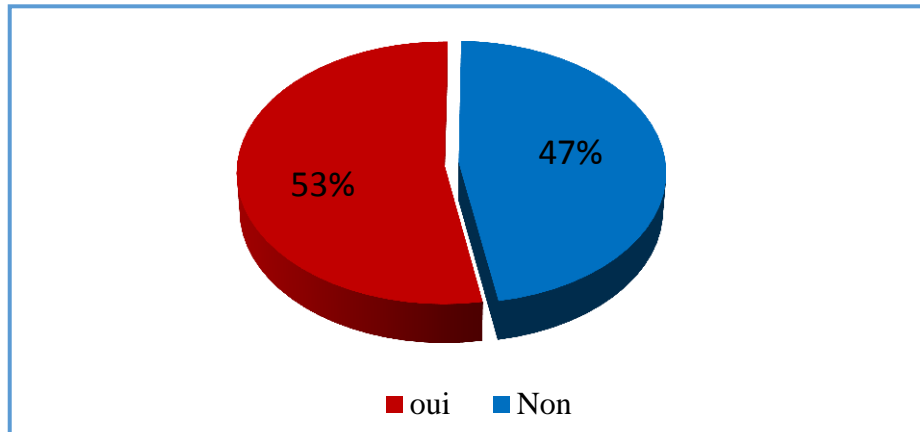


Figure 15: Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Parmi 147 patients de notre population d'étude, 78 cas (53%) avaient des antécédents familiaux de démence type MA alors que 69 cas (47%) n'avaient aucune histoire familiale.

➤ **Analyse des données clinique**

- **Répartition des malades selon le stade de la maladie**

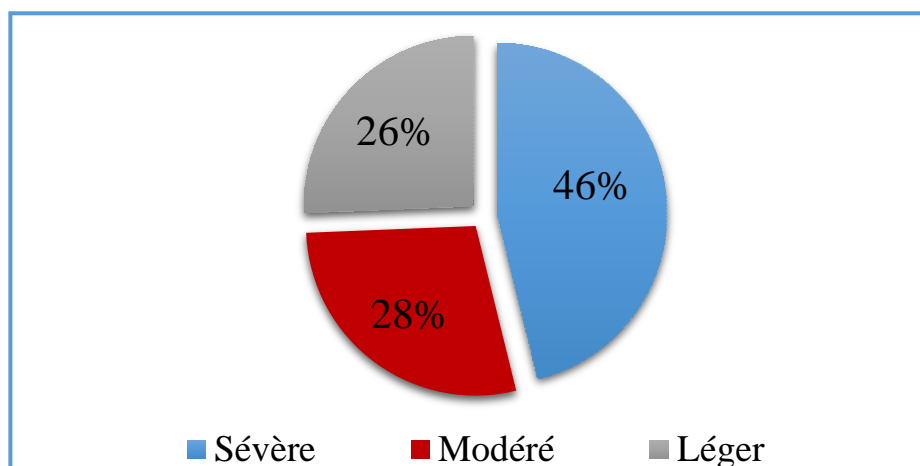


Figure 16 : Répartition des patients en fonction du stade de la Maladie

Résultats

Nous avons observé que 78 patients avaient un stade connu, parmi eux 46% (n=36) avaient un stade sévère, suivis par 28% (n=22) qui avaient un stade modéré, ainsi que 26% (n=20) présentaient un stade léger de la maladie.

- **Répartition des patients MA selon les troubles cognitifs**

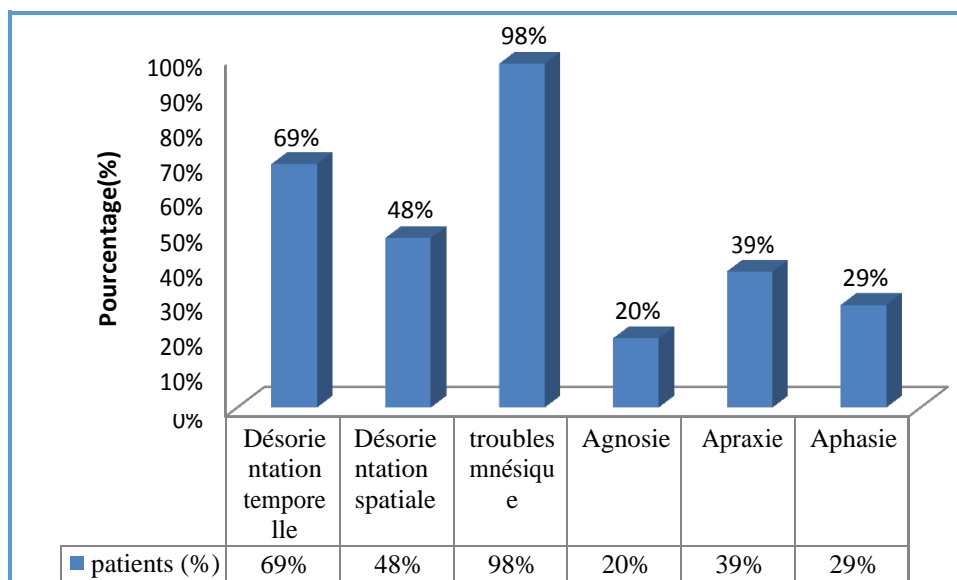


Figure 17 : Répartition des patients selon les troubles cognitifs

Les troubles de mémoire (98%) et la désorientation temporelle (69%) représentaient les majeurs troubles cognitifs retrouvés dans notre population d'étude, Suivis par la désorientation spatiale (48%) et l'apraxie (39%). Cependant l'aphasie et l'agnosie étaient présentes avec 29% respectivement et 20% .

- **Répartition des patients selon les troubles comportementaux**

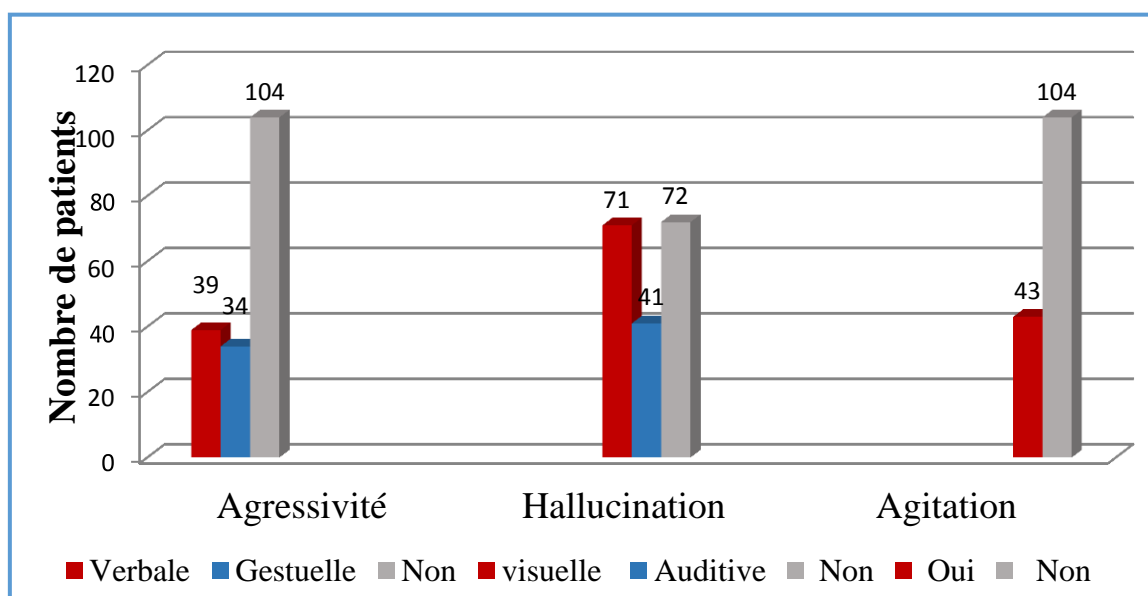


Figure 18 : Répartition des patients selon les troubles comportementaux

Résultats

Agressivité : 43 patients (29%) présentaient une agressivité. parmi eux 39 cas présentaient une agressivité verbale et 34 présentaient une agressivité gestuelle. Le reste de la population c'est-à-dire 104 patients (71%) avaient montré une absence d'agressivité.

Hallucination : parmi 147 patients ,75 patients (51%) souffraient d'hallucinations (41 cas de type auditif et 71 cas de type visuel) et 72 patients (49%) ne souffraient pas d'hallucinations.

Agitation : 43 patients (29%) présentaient une agitation et les 104patients restant (71%) avaient montré l'absence d'agitation.

- **Répartition des patients selon les troubles psychiques**

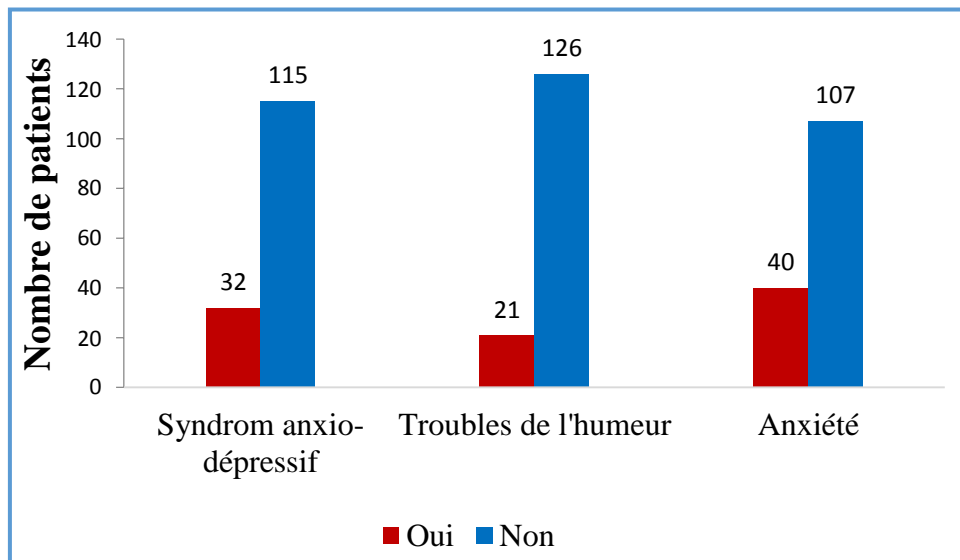


Figure 19: Répartition des patients selon les troubles psychiques

Dans notre étude, 32 patients (22%) avaient un syndrome anxio-dépressif alors que 115 patients (78%) n'avaient pas.

Les troubles de l'humeur étaient présents chez 21 patients (14%), tandis que 126 patients (86%) n'avaient pas ces troubles.

20 patients (27%) avaient des troubles anxieux alors que 127 patients (73%) n'avaient Pas.

Résultats

• Répartition des patients selon troubles des conduites élémentaires

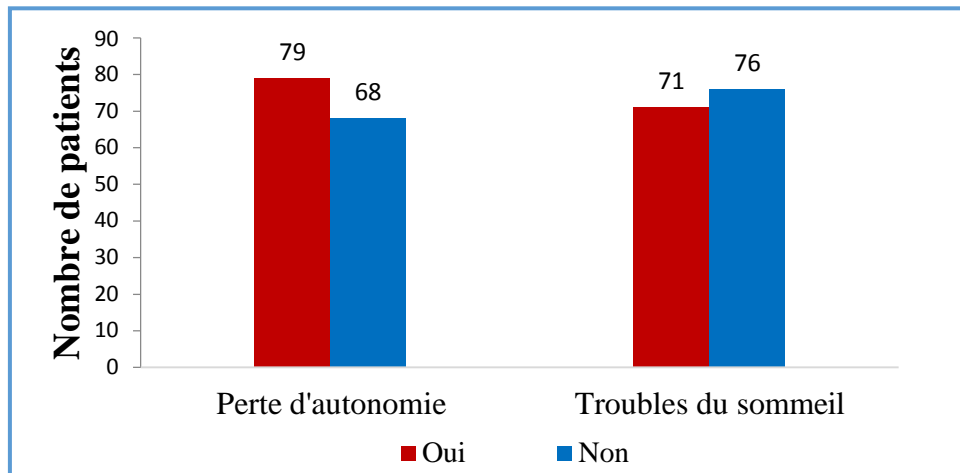


Figure 20: Répartition des patients selon les troubles des conduites élémentaires

L'autonomie était préservée chez 68 patients soit (46%) alors que 79 patients (54%) avaient une perte d'autonomie.

71 patients (48%) avaient des troubles du sommeil tandis que 52% (n=76) n'avaient pas ces troubles.

1.2. Résultats de l'étude prospective

➤ Population de l'étude

L'étude prospective était basée sur 184 réponses reçues à partir d'un questionnaire en ligne.

➤ Analyse des données démographique

• Répartition des patients selon le sexe

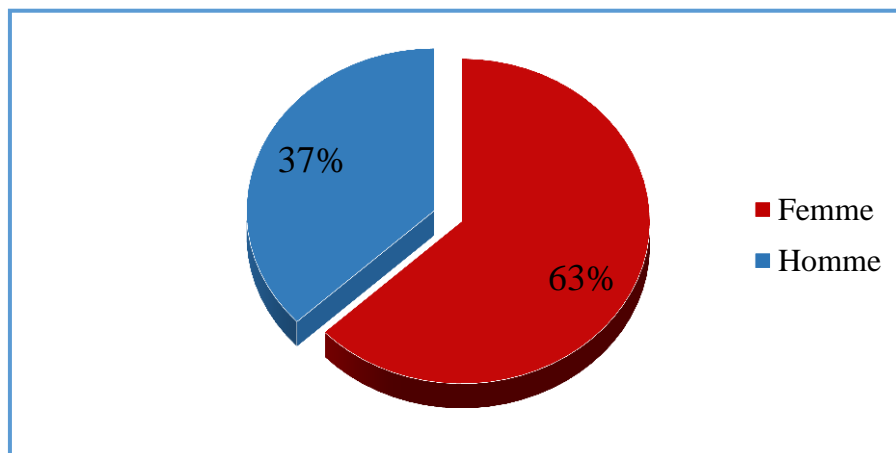


Figure 21: Répartition des patients selon le sexe

Résultats

Les réponses des 184 patients étaient réparties de la manière suivante : 116 femmes (63%) et 68 hommes (37%) atteints de MA.

- Répartition des patients selon l'âge de déclaration de la maladie

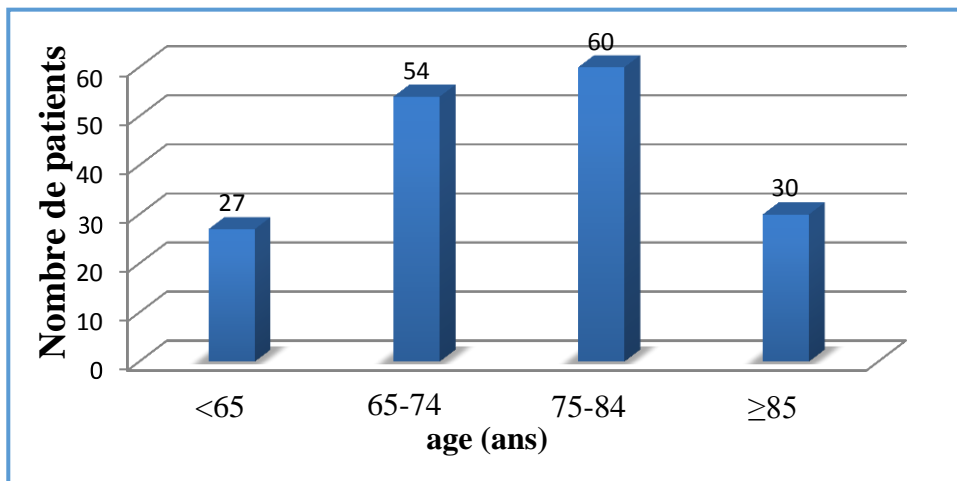


Figure 22: Répartition des patients selon l'âge de déclaration de la Maladie

L'âge moyen de déclaration de la maladie était égal à 74ans, avec des extrêmes allant de 55 à 97ans. La tranche d'âge pour laquelle les gens ont plus de risque d'avoir la maladie d'Alzheimer était [75-84ans] avec un pourcentage de 35%.

- Répartition des patients selon le niveau d'instruction

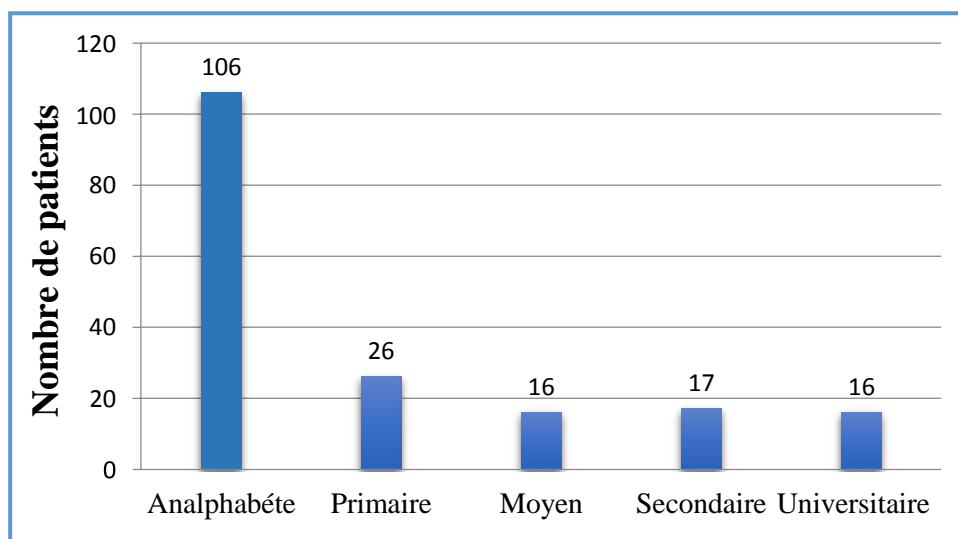


Figure 23: Répartition des malades en fonction du niveau d'instruction

Résultats

La majorité des patients étaient analphabètes, c'est environ 106 patients (58,6%) suivis par 26 patients (14,4%) avec un niveau primaire, 17 patients (9,4%) avec un niveau secondaire et un nombre égal pour les patients ayant un niveau moyen ou universitaire c'est environ 16 patients (8,8%).

➤ Analyse des facteurs de risque

• L'hypertension artérielle

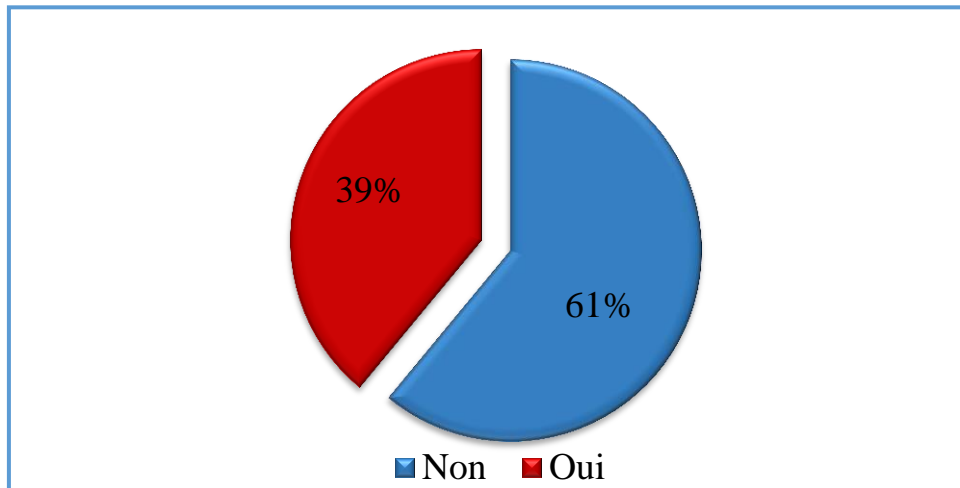


Figure 24 : Répartition des patients en fonction de l'HTA

71 patients (39%) MA étaient hypertendus alors que 113 patients (61%) ne l'étaient pas.

• Diabète

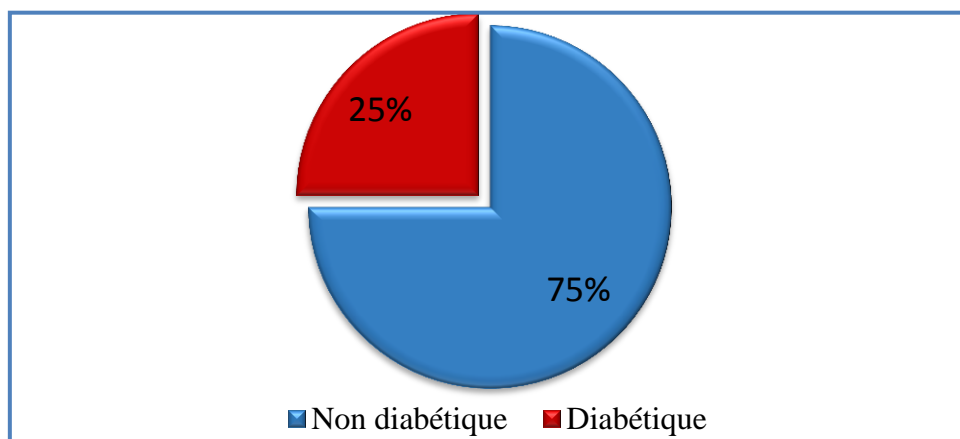


Figure 25 : Répartition des malades en fonction du diabète

46 patients (25%) étaient des diabétiques, tandis que 138 patients (75%) ne l'étaient pas diabétiques.

Résultats

- **Antécédents familiaux**

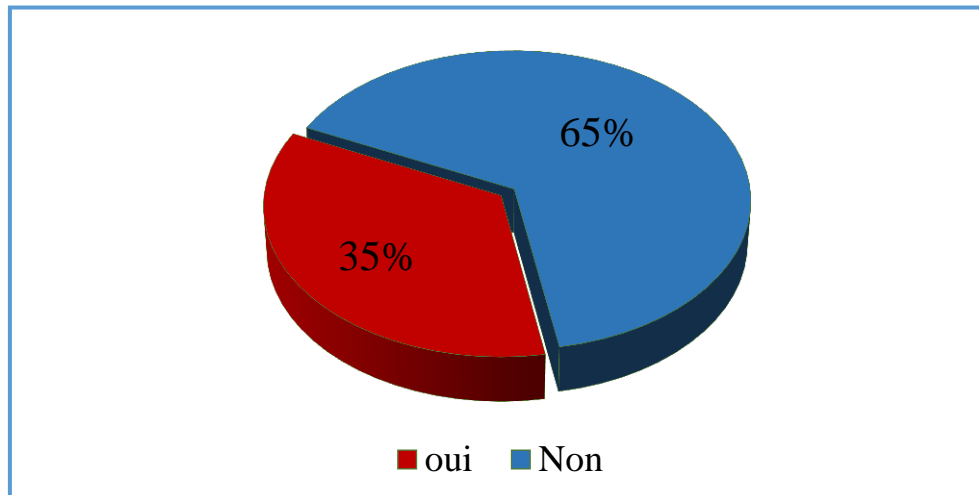


Figure 26 : Répartition des patients selon les antécédents familiaux

Parmi les 184 réponses obtenus, 64 cas (35%) avaient des antécédents familiaux de démence type MA alors que 120 cas (65%) n'avaient aucune histoire familiale.

- **Analyse des données cliniques**

- **Répartition des malades selon le stade de la maladie**

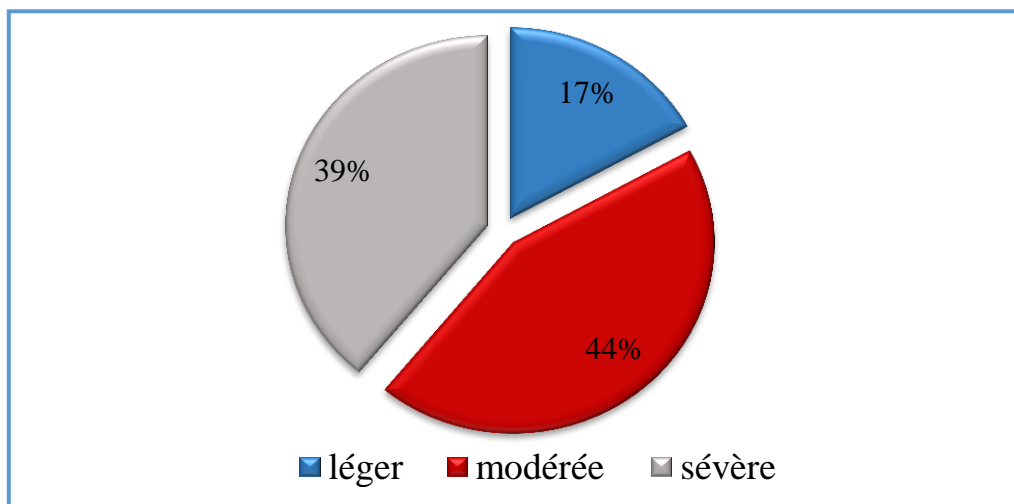


Figure 27: répartition des patients en fonction du stade de la maladie

81 patients (44%) de la population étaient à un stade modérée de la maladie, suivis par 71 patient (39%) à un stade sévère et 32 patients (17%) à un stade léger de la MA.

Résultats

- Répartition des patients selon les fonctions cognitives

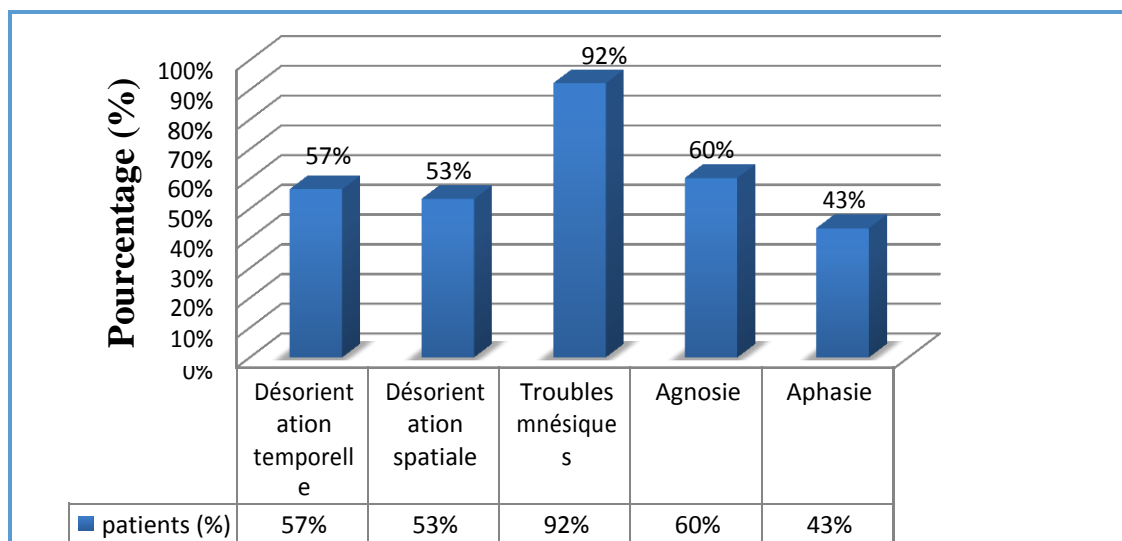


Figure 28: Répartition des patients en fonction des troubles Cognitifs

Plus de la moitié de la population souffrait des troubles cognitifs suivants : Troubles mnésiques (92%), Désorientation temporelle (57%), Désorientation spatiale (53%), Agnosie (60%). Cependant 43% de la population souffraient d'une aphasie.

- Répartition des patients selon les troubles comportementaux

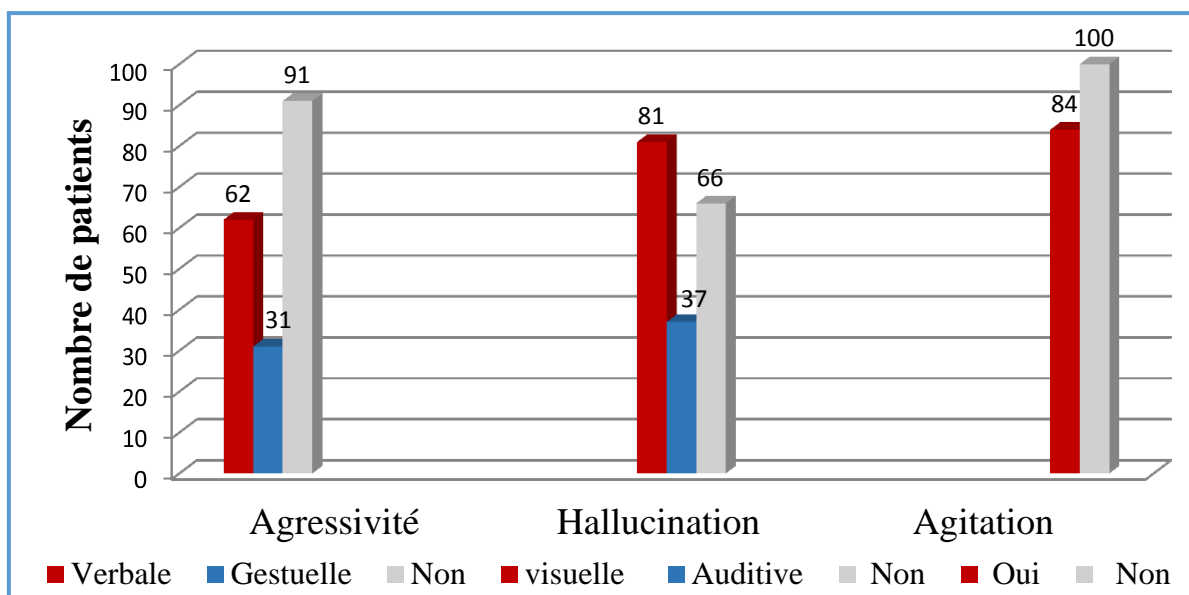


Figure 29: Répartition des patients selon les troubles comportementaux

Résultats

Agressivité : 93 patients (51%) présentaient une agressivité. parmi eux 62 cas présentaient une agressivité verbale et 31 présentaient une agressivité gestuelle. Le reste de la population c'est-à-dire 91 patients (49%) n'en présentaient aucune.

Hallucination : parmi 184 réponses ,118 patients (64%) souffraient d'hallucinations (37 cas de type auditif et 81 cas de type visuel) et 66 patients (36%) ne souffraient pas d'hallucinations.

Agitation : environ 46% (n=84) de la population présentaient une agitation alors que le reste environ 54% (n=100) n'en présentaient pas.

- **Troubles psychiques**

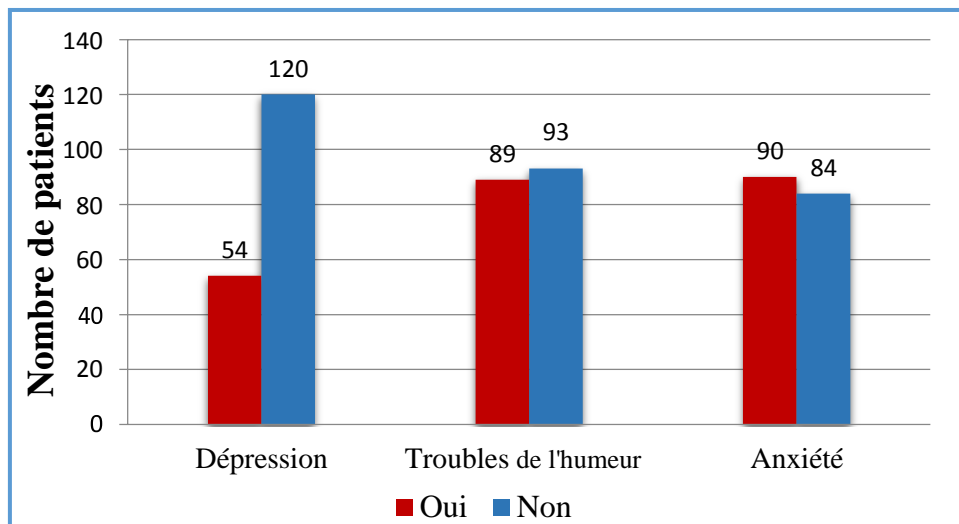


Figure 30 : Répartition des patients selon les troubles psychiques

54 patients (31%) avaient une dépression alors que 120 patients (69%) n'en n'avaient pas.

89 patients (49%) avaient des troubles de l'humeur tandis que 93 patients (51%) n'en présentaient pas.

90 patients (52%) avaient des troubles anxieux alors que 84 patients (48%) n'en n'avaient pas.

Résultats

• Troubles des conduites élémentaires

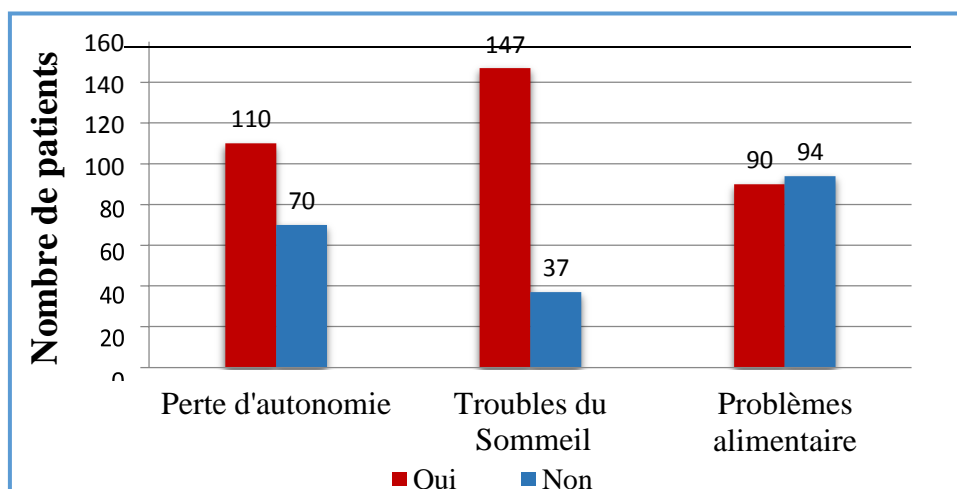


Figure 31 : répartition des patients selon les troubles des conduites élémentaires.

Perte d'autonomie : 110 patients (61%) avaient une perte d'autonomie. alors qu'elle était préservée chez 70 patients soit (39%).

Troubles du sommeil : 147 patients (80 %) parmi la population étudiée présentaient des troubles du sommeil, parmi eux 103 cas avaient une insomnie et 44 cas avaient une hypersomnie. Le reste de la population c'est-à-dire 33 patients (20 %) n'avaient pas ces troubles.

Problèmes alimentaires : 90 patients (49%) avaient des troubles alimentaires, tandis que 94 patients soit (51%) n'en n'avaient pas.

➤ Analyse des données biologiques

• Répartition des patients selon le bilan glucidique

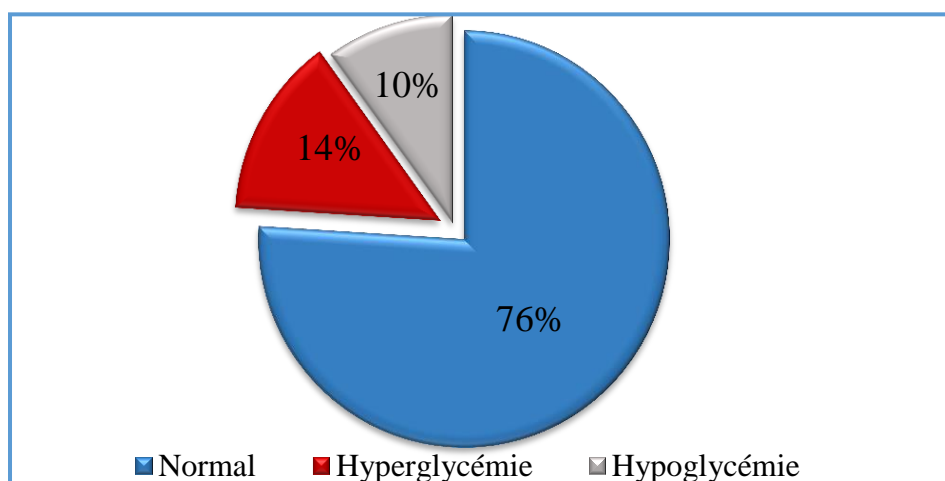


Figure 32 : Répartition des malades selon le bilan glucidique

Résultats

Dans notre population, 44 patients (24%) avaient des perturbations glucidiques dont 26 patients (14%) avaient une hyperglycémie et 18 patients soit (10%) avaient une hypoglycémie, le reste de la population c'est-à-dire 137 patients (76%) n'avaient aucune de ces perturbations.

- **Répartition des patients selon le bilan lipidique**

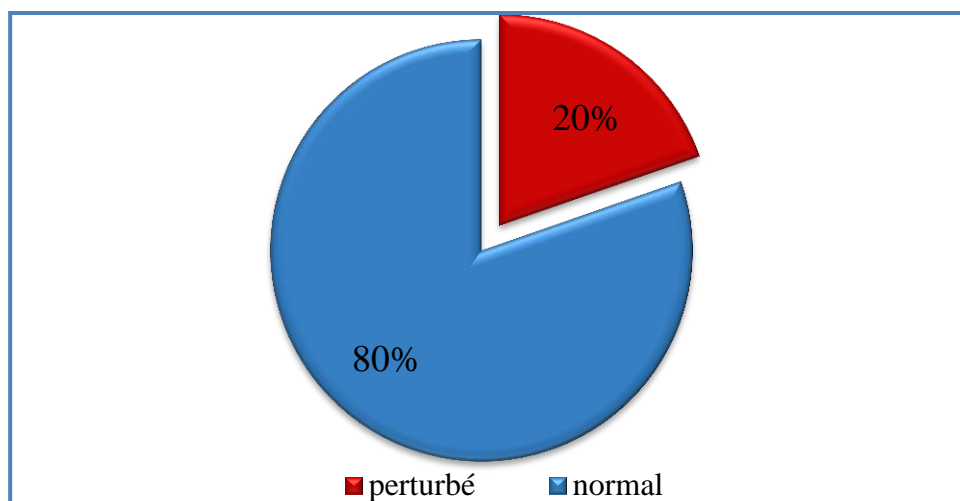


Figure 33: Répartition des malades selon le bilan lipidique

Le bilan lipidique de 20% (n=36) de l'échantillon était perturbé, tandis qu'il était normal chez les 80% (n=147) restants.

- **Répartition des patients selon le statut vitaminique**

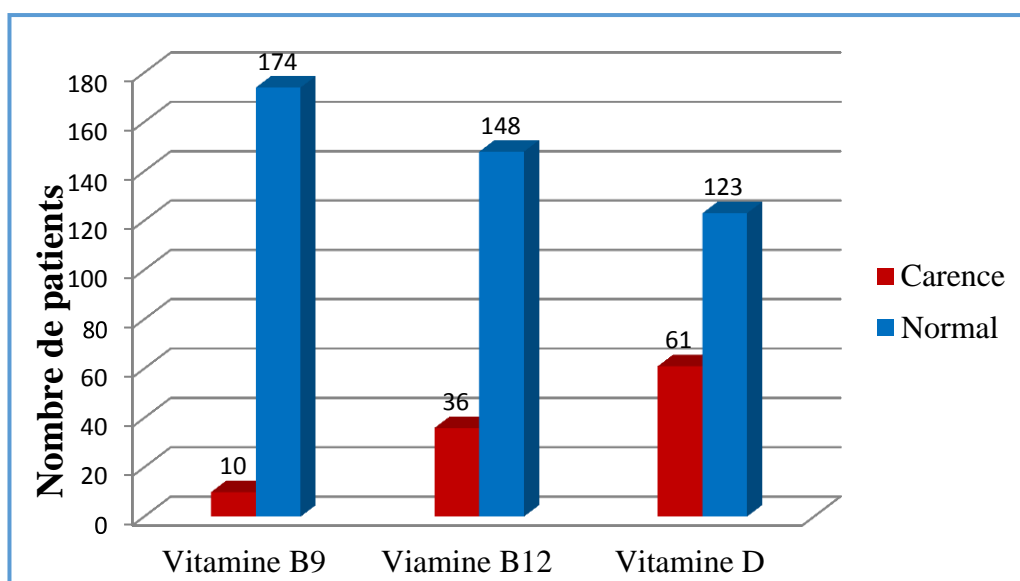


Figure 34: Répartition des patients selon le statut vitaminique

Résultats

Dans notre échantillon, 10 patients (5 %) souffraient d'une hypovitaminose B9.

Dans notre échantillon, 10 patients (5%) souffraient d'une hypovitaminose B9. Alors que le dosage de vitamine B9 était normal chez les 174 restants (95%).

36 patients (20 %) souffraient d'une hypovitaminose B12. Alors que le dosage de vitamine B12 était normal chez les 148 restants (80%).

61 patients (33%) souffraient d'une hypovitaminose D, tandis que le dosage de vitamine D était normal chez les 123 restants (67%).

- **Répartition des patients selon le bilan thyroïdienne**

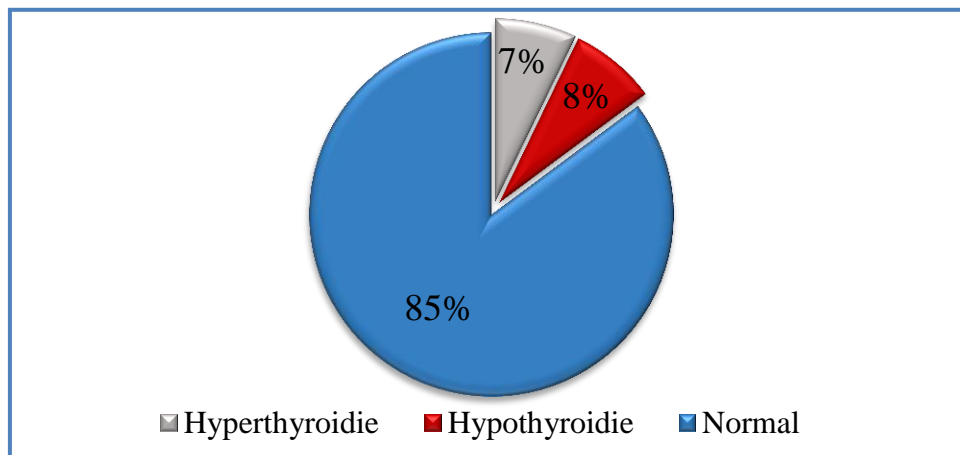


Figure 35 : Répartition des patients selon le statut thyroïdien

15% de la population avaient des perturbations dans le bilan thyroïdien, parmi eux 8% (n=14) souffraient d'une hypothyroïdie et 7% (n=13) souffraient d'une hyperthyroïdie. Le reste de l'échantillon (85%) avait un bilan thyroïdien normal.

❖ Signes cliniques et stade de maladie

Tableau I : Répartition des signes cliniques en fonction des stades de la maladie.

	Stade léger		Stade modérée		Stade sévère	
	Rétrospective (n=20)	Prospective (n=32)	Rétrospective (n=22)	Prospective (n=81)	Rétrospective (n=36)	Prospective (n=70)
Troubles de mémoire à court terme	14	24	17	54	22	37
Troubles de mémoire à long terme	/	0	/	18	/	29
Désorientation temporelle	13	9	22	47	31	45
Désorientation spatiale	/	/	15	45	28	46
Agressivité verbal	/	/	/	/	19	24
Agressivité gestuelle	/	/	/	/	15	19
Hallucination visuelle	/	/	/	/	30	38
Agitation	/	/	/	/	16	43

Discussion

Discussion

- **Sexe**

Dans les deux études que nous avons réalisées (prospective et rétrospective), le sexe féminin était dominant (**63%**) chez les patients atteints par la MA, particulièrement après l'âge de 80ans

La majorité des auteurs ont rapporté une fréquence plus élevée de MA chez les femmes quelle que soit la population d'origine

Selon **Fratiglioni et al.,(1997)**, Les femmes ont un risque de maladie d'Alzheimer accru par rapport aux hommes. Une étude américaine confirme aussi que le sexe féminin est un facteur de risque majeur de développer la maladie d'Alzheimer (MA) tardive (**Ferretti & Dimech, 2018**).

Dans l'étude **Paquid**, l'incidence de la maladie d'Alzheimer était plus élevée chez les femmes que chez les hommes particulièrement après 80ans, ceci est confirmé par l'étude de Letenneur (**Letenneur et al., 1999b**).

Donc On peut dire que les résultats de ces études sont parfaitement conformes avec les nôtres et que le sexe féminin est un facteur de risque de la MA.

Selon **Edlan et al., (2002)**, Beaucoup de différences existent entre les hommes et les femmes, expliquant potentiellement cette différence d'incidence en fonction du sexe : différences biologiques et hormonales, avec notamment un possible effet des œstrogènes, différences génétiques, mais également différences socio-culturelles. L'écart d'espérance de vie entre les hommes et les femmes peut également expliquer les résultats observés, les hommes survivants étant plus résistants aux maladies dégénératives. Il faut noter que dans certains pays où l'écart d'espérance de vie est moindre comme les Etats-Unis, la différence entre hommes et femmes n'a pas été observée.

- **Age**

L'âge est le facteur majeur de risque de la maladie d'Alzheimer. Dans les deux études que nous avons menées, la plupart des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer avaient de 65 ans et plus (étude rétrospective : 13% avaient moins de 65ans et 87% plus de 65ans. étude prospective : 16% avaient moins de 65ans et 84% au-delà de 65ans). Cela a montré une

Discussion

corrélation de nos résultats avec l'étude de Hebert, qui a estimé que parmi les 5,2 millions d'Américains atteints de la MA, 5 millions avaient 65ans et plus (**Hebert et al., 2013**).

Plusieurs études ont rapportées que l'incidence de la maladie d'Alzheimer augmente avec l'âge après 65 ans (**Lindsay et al., 2002; Ravaglia et al., 2005**), C'est le cas également pour nos patients, où l'âge avancé intervient pour augmenter la fréquence de la maladie ; jusqu'à atteindre un pic dans la tranche d'âge de [75-84ans]. Par la suite, la fréquence était moindre après 90 ans. Certains travaux ont suggéré qu'un plateau pourrait être atteint pour les classes d'âges les plus élevées. Selon **Ankri et Poupard, (2003)** Cette stabilisation au-delà de 90 ans reste à discuter, dans la mesure où, au-delà de 85 ans, les effectifs des études étaient faibles.

- **Niveau d'instruction**

Au terme de l'étude rétrospective, 95 patients (65%) étaient analphabètes ou de niveau primaire (65 femmes versus 30 hommes), tandis que 17 patients (11%) avaient un niveau moyen, secondaire ou universitaire.

A l'analyse prospective ,132 patients (73%) étaient analphabètes ou de niveau primaire, 49 patients (27%) avaient un niveau moyen, secondaire ou universitaire.

Nos résultats sont en corrélation avec l'étude de Letenneur (**Letenneur et al., 1999a**) qui a indiqué que les sujets ayant un niveau d'instruction inférieur étaient plus susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer. D'autres études ont rapporté également cette association dans les cas prévalents ou dans les cas incidents (**Shaw, 2013; Fratiglioni et al., 1991 ; Zhang et al., 1990**). Cependant, (**Cobb et al., 1995**) n'ont pas trouvé d'association entre éducation et cas incidents de la maladie d'Alzheimer.

En outre, **Mortimer et Graves, (1993)** ont suggéré qu'un niveau d'éducation élevé pouvait protéger dans une certaine mesure contre la maladie d'Alzheimer, car l'éducation pourrait induire une croissance dendritique dans le cerveau.

Ces résultats ont montré que le niveau d'éducation semble jouer un rôle important dans le risque de survenue de la MA. Les personnes qui ont un bas niveau d'étude (analphabète ou primaire) sont plus exposées à la maladie.

- **Antécédents familiaux**

Selon notre étude rétrospective, 53% des patients avaient des antécédents familiaux .Et selon l'étude prospective, 37% des patients avaient des membres de familles touchés par la MA.

Plusieurs études, essentiellement transversales, ont mis en évidence un risque accru de maladie d'Alzheimer chez les sujets ayant un parent au premier degré atteint de cette pathologie (**Mohs et al., 1987; Breitner et al., 1988**).de plus, D'après **Hauw, (1997)** , Le risque, pour un individu donné, de développer une MA est le double de celui de la population générale quand l'un de ses parents au premier degré était atteint. Il augmente encore si plusieurs d'entre eux étaient touché.

- **HTA**

L'hypertension artérielle (HTA) est l'un des facteurs de risque les mieux étudiés dans la MA.

Parmi les 147 malades, 69 patients (47% ; âge moyen=76,63ans) étaient hypertendus dans l'analyse rétrospective.

Au terme de l'étude prospective, parmi les 184 malades, 71 avaient une hypertension artérielle (39% ; âge moyen = 79,76).

Les facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier l'hypertension artérielle (HTA), étaient associés à un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer (**Polidori et al., 2012; Jack, 2012**). En outre, Une étude longitudinale a indiqué une association significative entre l'hypertension artérielle et l'altération cognitive (**Hanon et Duron, 2011**).

Selon **Hanon et al., (2003)** , des antécédents d'hypertension artérielle étaient associés à un déclin cognitif plus important dans une population de patients avec des troubles cognitifs en rapport avec une maladie d'Alzheimer.

Cependant, L'hypertension à l'âge moyen de la vie est un paramètre fortement prédictif d'une détérioration cognitive ultérieure (20 à 25 ans plus tard). De plus, les études menées chez des sujets plus âgés ont démontré une relation entre la pression artérielle mesurée à l'âge de 70 ans et l'incidence de la démence (Alzheimer) dix à 15 ans plus tard (**Hanon et Duron, 2011**).

L'HTA pourrait donc jouer un rôle dans l'expression de la maladie d'Alzheimer en favorisant les accidents vasculaires cérébraux et les anomalies de la substance blanche dont les conséquences cliniques s'ajoutent à celles des lésions de type Alzheimer (**Henon, 2006**).

- **Diabète**

Notre étude prospective a révélé que 25% des patients Alzheimer étaient diabétiques. De plus, l'étude rétrospective a montré que 27% de la population étudiée étaient des diabétiques ; parmi eux 7% avaient le diabète de type 1 et 20% avaient le diabète de type 2.

Selon l'étude de **Gregg et ses collaborateurs., (2000)** le diabète est associé à des niveaux inférieurs de fonction cognitive, et également à un déclin cognitif plus important chez les femmes âgées.

Des études longitudinales ont rapporté un risque accru de démence, y compris la maladie d'Alzheimer chez les diabétiques (**Leibson et al., 1997; Ott et al., 1996**). Une autre étude plus récente a montré également que sur un maximum de 11 ans de suivi, les patients diabétiques présentaient une incidence plus élevée de MA que les sujets non diabétiques (**Huang et al., 2014**).

De façon intéressante, dans des coupes de cerveau de patients, Valente et ses collaborateurs ont observé que la présence conjointe d'un DT2 et d'une MA avait un effet synergétique sur la présence de DNF, renforçant ce lien entre MA et DT2 (**Valente et al., 2010**). En outre, de nombreuses autres études ont montré l'existence d'une association entre l'hyperinsulinémie et un risque augmenté de MA (**Luchsinger et al., 2004; Razay et Wilcock, 1994**).

Cependant d'autres études ont montré que le diabète pourrait augmenter le risque de maladie d'Alzheimer par plusieurs voies biologiquement plausibles, mais la relation entre la Diabète et le développement de la MA reste incertaine (**Akomolafe et al., 2006 ; MacKnight et al., 2002**).

D'après ce que nous avons constaté on peut en conclure que le diabète est un facteur de risque pour l'Alzheimer même si certaines études ne font pas de lien direct entre les deux.

- **Stade de la maladie**

Au terme de l'étude rétrospective, 36 patients avaient un stade sévère de la maladie, 22 patients avaient un stade modéré et 20 patients avaient un stade léger.

81 patients avaient un stade modéré, 70 avaient un stade sévère et 32 patients avaient un stade léger de la maladie Alzheimer, à l'analyse prospective.

Discussion

Ces résultats ont montré que la plupart de nos patients avaient un stade modéré ou sévère de la maladie d'Alzheimer. Ce qui concorde avec l'étude de Arevalo-Rodriguez qui a indiqué que la plupart des sujets avaient une démence modérée ou sévère (**Arevalo-Rodriguez et al., 2013**).

Selon nos résultats et par rapport au groupe de patients avec un stade léger (MMSE > 20) la plupart d'entre eux avaient des troubles de mémoire à court terme (rétrospective : 14, prospective : 24), et une désorientation temporelle (rétrospective : 13, prospective : 9). Ce qui concorde avec les résultats de (**Galasko et al., 1990**), qui a indiqué que la mémoire à court terme et l'orientation temporelle étaient altérées chez de nombreux sujets atteints de MA légère ou précoce.

Cependant, chez les patients avec un stade modéré ($10 < \text{MMSE} < 20$), les troubles de mémoire à court terme (rétrospective : 17, prospective : 54), les troubles de la mémoire à long terme (prospective : 18) la désorientation temporelle (rétrospective : 18, prospective : 47), la désorientation spatiale (rétrospective : 15, prospective : 45) et les troubles du sommeil étaient bien marqué. Ceci est en corrélation avec les données de Galasko (**Galasko et al., 1990**), qui a indiqué que les sujets modérément déments présentaient des troubles d'attention et de construction ainsi que d'orientation.

Au stade modéré, l'ensemble des symptômes décrits au stade léger s'aggrave. Les pertes de la mémoire s'accroissent, la mémoire des faits récents est très altérée et la mémoire des faits anciens commence également à être perturbée. Les troubles de l'orientation temporelle et spatiale s'aggravent (**Lapre, 2010**).

A l'égard de stade sévère (MMSE < 10), nous avons observé que les troubles de mémoire à court terme (rétrospective : 22, prospective : 37), les troubles de la mémoire à long terme (prospective : 29), la désorientation temporelle (rétrospective : 31, prospective : 45), les troubles comportementaux (agressivité verbale ; rétrospective : 19, prospective : 24 / agressivité gestuelle ; rétrospective : 15, prospective : 19 / hallucination visuelle ; rétrospective : 30, prospective : 38 / agitation ; rétrospective : 16 prospective : 43) ainsi que les troubles psychologique ont été significativement marqué.

Le stade sévère est marqué par une détérioration grave de tous les symptômes décrits précédemment. La mémoire des faits anciens jusqu'alors relativement préservée est altérée (**Lapre, 2010**).

Les troubles psychologiques et comportementaux étaient fréquents aux stades avancés de la maladie, même si certains d'entre eux étaient déjà présents au stade léger. Certains

Discussion

symptômes étaient plus fréquents dans les démences sévères, Il s'agit de l'agitation, l'agressivité, les troubles du sommeil (Vellas *et al.*, 2005). La présence de ces troubles altère la qualité de vie des malades et augmente la probabilité d'une entrée en institution ou d'une hospitalisation (Teri *et al.*, 2013 ; Steele *et al.*, 1990 ; Yaffe *et al.*, 2002).

- **Troubles cognitifs**

Les résultats de notre échantillon rétrospectif ont montré que les troubles mnésiques étaient présents chez la plupart des patients de la maladie d'Alzheimer (98%) suivis par la désorientation temporelle (69%) et spatiale (48%). l'apraxie, l'aphasie et l'agnosie étaient présentes avec les pourcentages respectifs suivants : 39%, 29%, 20%.

Les résultats de l'étude prospective ont révélé la présence de nombreux troubles cognitifs chez les patients Alzheimer, les troubles mnésiques été présents chez (92%) des patients, suivis par L'agnosie (60%). la désorientation temporelle, spatiale et l'aphasie, étaient présentes avec les pourcentages respectifs suivants : 57%,53%,43%.

Selon **Jahn,(2013)** les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) présentent généralement un profil cognitif avec des déficiences dans plusieurs domaines cognitifs. Lors d'une évaluation longitudinale, de nombreux patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentaient une perte progressive de la mémoire récente suivie par des troubles du langage, de la praxis ou de la perception visuelle (**McKhann *et al.*, 1984**).

En effet, les troubles de la mémoire représentent la pierre angulaire des manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer. Les défaillances de la mémoire comptent parmi les premiers signes de la maladie d'Alzheimer. Ces défaillances se manifestent d'abord par des petites perturbations de la vie quotidienne qui s'accroissent à tel point que des pans entiers du passé récent disparaissent. Enfin, peu à peu, la mémoire du passé plus lointain est atteinte (**Lücker *et al.*, 2003**).

L'étude de small a montré que les troubles de la mémoire surviennent de manière précoce dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer (**Small *et al.*, 2000**). Ils sont sous-tendus par une atteinte hippocampique. Puis un syndrome aphaso-apraxo-agnosique traduisant la diffusion de la maladie vers les cortex associatifs (**Gil, 2006**) .

Bäckman et ses collaborateurs., (2001) ont étudié de manière longitudinale le développement des troubles épisodiques durant le stade préclinique de la maladie d'Alzheimer. Leurs résultats ont illustré l'atteinte de la mémoire épisodique avant l'apparition

Discussion

clinique des troubles liés à la maladie d'Alzheimer. Notre étude rétrospective a révélé que les patients MA présentaient des troubles de mémoire une période avant le diagnostic de leurs maladies. Cette période s'étend approximativement sur une durée allant de 2 mois à 10 ans, ce qui est conforme aux études précédentes.

Les résultats de l'étude de Hodges ont montré que les connaissances sémantiques étaient atteintes plus rapidement que les connaissances génériques, qui sont préservées plus longtemps dans la maladie d'Alzheimer (**Hodges et al., 1990**). Les troubles s'aggravant au fur et à mesure de la progression de la maladie (**Chainay et Rosenthal, 1996**).

Les capacités de communication du patient vont diminuer au cours de la maladie d'Alzheimer autant sur le versant réceptif qu'expressif, à l'oral comme à l'écrit (**Rousseau, 1995**). Les troubles phasiques surviennent de manière fréquente dans la maladie (**Croot et al., 1999**). Selon **Luzzatti, (1999)** l'atteinte des capacités langagières touchent entre 50 à 100% des personnes dès les stades précoces, tandis qu'une autre étude a estimé une prévalence de 8 à 15% (**Barkat-Defradas et al., 2008**). Cette dernière étude a indiqué que les troubles du langage toucheraient davantage la production de la parole tandis que l'écrit et la compréhension seraient altérés plus tardivement dans le processus démentiel.

Concernant l'apraxie elle correspond aux troubles du comportement gestuel. Ils renvoient à l'incapacité à effectuer des mouvements volontaires. Ils surviennent généralement après les troubles mnésiques et du langage et correspondent à des troubles tardifs dans la maladie d'Alzheimer (**Kallen-Cantegreil, 2005**).

L'agnosie peut se définir comme « un trouble de la reconnaissance des objets, des personnes ou des lieux, inexplicable par un déficit sensoriel et traduisant un déficit intellectuel » (**Blouin et Bergeron, 1995**).

L'agnosie visuelle peut concerner les visages familiers et empêcher la reconnaissance du visage des proches : c'est la prosopagnosie (**Gil, 2006**). Ce trouble est fréquent et précoce dans la maladie d'Alzheimer. Plus tardivement, l'agnosie visuelle peut également s'étendre à sa propre image, ainsi, le malade d'Alzheimer ne reconnaît plus sa propre image dans le miroir (**Gil, 2006; Pancrazi & Metais, 2005**).

Les troubles gnosiques peuvent également concerner la reconnaissance de l'espace, en partie responsable de la désorientation spatiale (**Phaneuf et Bal-Craquin, 2007**). Cependant, selon (**Rousseau, 1995**) une désorientation spatiale apparaît précocement dans la MA.

Discussion

- **Troubles comportementaux et psychologiques (SPCD)**

Les patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) vont manifester, à un moment ou un autre de leur maladie, au moins un trouble psycho-comportemental de la démence (SPCD) (**Desmidt et al., 2016**). Ces troubles sont au sujet âgé, ce qu'est la fièvre au nourrisson, c'est-à-dire un symptôme et non une maladie.

L'étude prospective a montré que 65 % (120 patients) parmi la population étudiée présentaient des troubles comportementaux (de type Agressivité, Agitation ou Hallucination) et 68 % présentaient des troubles psychiques (de type dépression, anxiété ou troubles de l'humeur). Dans l'étude rétrospective 65% (96 patients) de la population étudiée présentaient des troubles comportementaux et 28 % présentaient des troubles psychiques.

Ces résultats ont souligné la fréquence importante des troubles comportementaux et psychique chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

L'étude de **Benoit et ses collaborateurs ., (2003)** a montré que les symptômes comportementaux et psychiques (SCPD) sont des manifestations majeures de la maladie d'Alzheimer (MA) et qui sont retrouvés tout au long de l'évolution de la maladie et contribuent à la perte d'autonomie du patient. L'étude a montré également que les troubles de comportements étaient nettement plus fréquents chez les patients les plus détériorés dans la population étudiée . Alors que les troubles affectifs tels que l'anxiété et la dépression étaient les plus fréquents à n'importe quel stade de la maladie et augmentaient avec l'aggravation cognitive.

D'après **Lyketsos et ses collaborateurs., (2000)** , les SCPD étaient présents dès les stades précoces de l'affection concernant la majorité des patients. Ainsi, Une étude récente a démontré que les troubles du comportement étaient en moyenne 4 fois plus fréquents dans la MA que chez des sujets âgés non déments.

La présentation clinique des SPCD est variable, car ils peuvent se manifester par des hallucinations, de l'anxiété, de la dépression, de l'agitation, de l'agressivité ...etc. (**Finkel et al., 1996**).

Selon **Horning et ses collaborateurs., (2014)**, Des recherches antérieures ont documenté une relation entre la dépression et la perspicacité dans la MA, de sorte qu'une plus grande conscience de la maladie a été associée à un degré plus élevé de dépression.

Discussion

De plus, chez les patients ayant une atteinte modérée, un facteur productif « agitation », un facteur humeur « anxiété » et un facteur sensoriel « hallucinations » ont été notamment retrouvés (**Benoit et al., 2003**).

L'étude de **Lyketsos et ses collaborateurs.,(2002)** a confirmé que les SPCD étaient présents chez plus de 80 % des patients atteints de la MA et qu'ils ont un impact sévère non seulement pour le patient lui-même mais aussi pour son entourage (**Hersch & Falzgraf, 2007**).

- **Troubles des conduites élémentaires**

- ✓ **Troubles du rythme veille- sommeil**

Le sommeil est une fonction physiologique essentielle, rythmique et adaptative (**Foley et al., 1995**).

De nombreuses études chez le sujet non dément ont souligné le rôle du sommeil dans la consolidation mnésique. Chez le sujet dément, les troubles du sommeil sont associés à une réduction de la qualité de vie et au déclin cognitif (**Moe et al., 1995 ; Vitiello et al., 1990**).

Au cours de la MA, d'une part il existe une altération de l'architecture du sommeil et d'autre part une modification du cycle veille-sommeil. L'altération progressive, parfois sévère, de l'architecture et de la continuité du sommeil entraîne chez les patients Alzheimer de nombreux éveils et un grand nombre de changements de stades de sommeil au cours de la nuit (**Prinz et al., 1992**).

La modification du rythme veille-sommeil semble liée à la diminution des neurones suprachiasmatiques de l'hypothalamus, entraînant des perturbations de la sécrétion rythmique de mélatonine (**Mishima et al., 1999**).

La stabilité du rythme veille-sommeil est fortement liée à l'existence d'une activité et d'une forte luminosité environnementale diurnes (**Mishima et al., 1997**), souvent largement réduite lors de la MA, surtout aux stades évoluées (**Bombois et al., 2006**).

Selon nos résultats, 146 patients (80% ; âge moyen = 79.43) avaient des troubles du sommeil, à l'analyse prospective.

Lors de l'étude rétrospective, 71 patients (48 % ; âge moyen = 73.47) avaient des troubles du sommeil.

Ces résultats ont montré que la plupart des patients avaient des troubles du sommeil, ce qui est en corrélation avec différentes enquêtes épidémiologiques (**Serot, 2009; Maggi et al., 1998; Middelkoop et al., 1994**), qui indiquaient que 40 à 70 % des sujets âgés présentaient des troubles chroniques du sommeil.

Discussion

Cependant, certains auteurs n'ont pas mis en évidence de relation entre trouble du sommeil et déclin cognitif, notamment chez des patients ayant une MA modérée (**Moran et al., 2005**).

✓ Troubles alimentaires

Le déclin des fonctions cognitives peut entraîner des changements dans les comportements alimentaires et de ce fait être à l'origine de déficiences nutritionnelles. Ces dernières peuvent être évaluées par le Mini Nutritional Assessment (**Hébuterne et al., 2008**).

Selon notre étude prospective, 89 patients (49% : âge moyen = 79.83) avaient des troubles alimentaires, ces troubles augmentent avec l'âge de patients ce qui concordait avec l'étude de (**Alouane et al., 2014**).

De plus, **Hébuterne et ses collaborateurs., (2008)** indiquaient que l'aggravation de la maladie d'Alzheimer peut s'accompagner à la survenue de troubles du comportement alimentaire (refus de s'alimenter, troubles de nature apraxique), qui vont entraîner une perte de poids en diminuant les apports énergétiques. Ces troubles sont dus à une atrophie corticale temporale interne.

Selon, (**Hébuterne et al., 2008**) le vieillissement est associé à une réduction des apports tant en micro qu'en macronutriments.

✓ Perte d'autonomie

La maladie d'Alzheimer se manifeste entre autres par une perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne. Cette perte d'autonomie est responsable d'une dégradation de la qualité de vie des patients (**Aubert et Lechowski, 2011**). L'autonomie est estimée avec l'échelle IADL (**Lawton et Brody, 1969**).

Lors de l'étude rétrospective, 79 patients (54% ; âge moyen : 79,49) avaient une perte d'autonomie.

Au terme de l'étude prospective, 110 patients (61%. Âge moyen : 81,29) avaient une perte d'autonomie.

Lechowski et ses collaborateurs., (2005) ont constaté que les déterminants d'un taux élevé de perte d'autonomie étaient associés à un taux élevé d'altération de l'accord cognitif et à une progression marquée des troubles du comportement chez des patients atteints de la maladie Alzheimer, Ce qui a été constaté dans nos études (Troubles comportement ; 72 cas sur 110 à l'étude prospective / 65 cas sur 79 à l'étude rétrospective).

Lechowski et ses collaborateurs., (2005) ont indiqué également, que les principaux déterminants de la perte d'autonomie sont : un âge plus avancé et une perturbation des fonctions cognitives.

- **Statut glucidique**

Le glucose est le principal substrat énergétique du cerveau. Chez l'homme, le cerveau ne pèse que 2 % du poids total du corps mais il consomme 25 % du glucose (**Serot, 2009**).

Au terme de l'étude prospective, 44 patients avaient des perturbations glucidiques dont 26 (14%) avaient une hyperglycémie et 18 patients soit (10%) avaient une hypoglycémie.

L'insuline est l'hormone glucorégulatrice du système nerveux périphérique et central qui agit sur le récepteur de l'insuline (**Pardeshi et al., 2017**). Cette dernière régule l'homéostasie de l'énergie corporelle, module la plasticité synaptique et la cognition. Elle est aussi impliquée dans la neurodégénérescence liée au vieillissement (**Zhao et Townsend, 2009**).

L'insuline est transportée activement au niveau de la barrière hémoméningée par un transporteur dont les capacités sont altérées en cas de diabète, et de la maladie d'Alzheimer (MA) (**Serot, 2009**). Une petite proportion serait synthétisée au niveau cérébral (**Steen et al., 2005**). Les récepteurs à l'insuline sont répartis dans tout le cerveau et plus particulièrement au niveau de l'hippocampe, du cortex entorhinal et du cortex frontal. La répartition de ces récepteurs varie au cours du vieillissement et ceux-ci sont partiellement inactivés au cours de la MA, de même en cas d'insulinorésistance (**Serot, 2009**).

Une étude A démontré que la résistance à l'insuline est un facteur causal direct de la MA (Talbot et al., 2012a). Ainsi que, **Willette et ses collaborateurs., (2015)** ont prouvé que la résistance à l'insuline est associée à un métabolisme du glucose cérébral régional significativement plus faible et à une altération des performances de la mémoire. De plus d'autres études ont prouvé que l'administration intranasale d'insuline augmente le niveau d'insuline dans le cerveau, ce qui entraîne une amélioration de la mémoire chez les patients atteints de MA (**Freiherr et al., 2013**).

En effet **Barone et ses collaborateurs., (2011)** ont répertorié les principaux signes de résistance à l'insuline dans le cerveau de la MA qui sont : une sensibilité réduite des récepteurs de l'insuline du cerveau, une hypophosphorylation des récepteurs de l'insuline et une atténuation de l'expression des récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1.

L'hyperglycémie ou l'hyperinsulinémie entraîne une mort neuronale suivie de maladies neurodégénératives (**Pardeshi et al., 2017**). En effet l'augmentation constante du taux de

Discussion

glucose chez les patients non diabétiques ou pré-diabétiques est associée à une altération de la mémoire avec l'âge (**Feinkohl et al., 2015**). De plus, les pics d'hyperglycémie s'accompagnent d'une baisse des scores aux tests neurocognitifs (**Serot, 2009**).

Le diabète de type 1 est fréquemment associé à une diminution de la vitesse de raisonnement et de la flexibilité mentale, tandis que le diabète de type 2 affecte en plus, l'apprentissage et la mémoire.

En ce qui concerne l'hypoglycémie, l'hippocampe est beaucoup plus sensible que d'autres régions cérébrales à cette situation (**Serot, 2009**).

Dans une étude longitudinale, 16 667 patients de moyenne d'âge 65 ans ont été suivis pendant 22 ans, parmi eux 1 822 développèrent un syndrome démentiel (11 %), dont 250 présentaient des antécédents d'hypoglycémie sévère. Donc, cette étude a démontré que le risque de démence est plus élevé chez les patients avec des antécédents d'hypoglycémie sévère que chez les patients sans antécédent d'hypoglycémie (**Serot, 2009**).

En outre, une étude réalisée par Zhao et Townsend a constaté que plus de 80% des patients atteints de MA avaient une glycémie anormale (**Zhao et Townsend, 2009**).

- **Statut thyroïdien**

Notre étude prospective a révélé que 27 personnes atteintes de la MA avaient des perturbations dans le bilan thyroïdien, parmi eux 14 sujets souffraient d'une hypothyroïdie et 13 sujets souffraient d'une hyperthyroïdie. Dans l'étude rétrospective le nombre de patients souffrant des troubles thyroïdiennes était 12 de personnes.

Plusieurs études ont validé l'association entre l'hyperthyroïdie subclinique et les troubles cognitifs parmi lesquelles, l'étude de Rotterdam. Dans cette étude, les auteurs ont suivi 1 843 participants non déments pendant 2 ans. Les sujets dont le taux de thyroïdostimuline (TSH) était inférieur à 0,4 mUI / L au départ avaient un risque élevé de 3 fois plus de démence et d'Alzheimer par rapport à ceux qui avaient un statut euthyroïdien (**Kalmijn et al., 2000**).

De plus, quelques études transversales ont suggéré que même un taux sérique normal de TSH situé dans les limites inférieures, pourrait être associé au risque de démence y compris l'Alzheimer (**Döbert et al., 2003; Van Osch et al., 2004**).

Discussion

Une autre étude a révélé que les taux de thyrotropine (TRH) faibles étaient associés à un risque accru d'incident MA chez les femmes mais pas chez les hommes (**Jones et al., 2006**).

Le mécanisme sous-jacent à l'association entre une faible TSH et le risque de déclin cognitif n'est toujours pas clair. Parmi les deux explications largement acceptées, la première est l'effet toxique d'une hormone thyroïdienne excessive sur le SNC. Deuxièmement, les changements neurodégénératifs dans le cerveau, qui peuvent entraîner un déclin cognitif, peuvent également entraîner une diminution de la sécrétion de l'hormone de libération de la thyrotropine (TRH) dans le cerveau et, à son tour, réduire la sécrétion de TSH (**Gan & Pearce, 2012**).

En outre, l'étude de Moon a suggéré qu'il existe des effets bénéfiques potentiels de la lévothyroxine exogène sur la fonction cognitive des patients dépourvus d'hormone thyroïdienne endogène (**Moon et al., 2014**).

Concernant l'hypothyroïdie, Des études ont montré que cette situation chez les personnes âgées même non démentes était associée à des altérations des fonctions cognitives (L'attention, la vitesse motrice, la mémoire, l'organisation visuo-spatiale). Ces études ont montré aussi une amélioration significative du dysfonctionnement cognitif après l'hormonothérapie (**Capet et al., 2000; Osterweil et al., 1992**).

Dans une étude transversale « Cas-témoin », menée dans une population de 194 personnes âgées de plus de 65 ans, il a été constaté qu'il existe une association entre la démence y compris l'Alzheimer et un état d'hypothyroïdie (**Ganguli et al., 1996**). Ces résultats sont cohérents avec d'autres études. En effet une méta-analyses d'études cas-témoins de la maladie d'Alzheimer (MA), a démontré une association positive et significative entre l'hypothyroïdie et la MA (**Breteler et al., 1991**). Cependant, une étude plus récente n'a pas trouvé ces relations significatives (**Parsaik et al., 2014**).

- **Bilan lipidique**

Notre étude prospective a révélé que 36 patients de la maladie d'Alzheimer (MA) avaient un bilan lipidique perturbé.

Parmi les recherches sur les facteurs de risque, des recherches approfondies ont été menées pour explorer le rôle de la dyslipidémie dans la MA. Ceci est un facteur de risque vasculaire largement reconnu pour cette maladie.

Discussion

De nombreuses études prospectives ont montré que l'hypercholestérolémie à mi-vie augmentait le risque de maladie d'Alzheimer plus tard dans la vie (**Kivipelto et al., 2001; Notkola et al., 1998; Solomon et al., 2009**).

Contrairement aux études précédentes suggérant qu'un taux de cholestérol élevé à mi-vie est un facteur de risque d'une démence ultérieure, d'autres études ont montré qu'un taux de cholestérol élevé en fin de vie était associé à une diminution du risque de la maladie d'Alzheimer (**Mielke et al., 2005; Reitz et al., 2004**). De plus, des taux élevés de HDL-C chez les personnes âgées pourraient être associés à une diminution du risque de MA (**Reitz et al., 2010**).

Une étude prospective menée dans une population de 819 personnes âgées de 50 à 96 ans et suivies pendant 16 ans, Reynolds et ses collaborateurs ont constaté que chez les femmes, un taux d'HDL-C plus élevé et un taux de triglycéride plus faible prédisaient un meilleur maintien des capacités cognitives, en particulier la capacité verbale et la vitesse de perception (**Reynolds et al., 2010**).

De plus, **Kalmijn et ses collaborateurs., (2000)** ont suivi 3555 personnes (âge moyen de base = 53 ans) pendant une période de 25 ans et ont constaté qu'un niveau de triglycérides élevé est associé positivement au risque de la MA.

Cependant, L'étude d'une grande cohorte a constaté qu'un taux de cholestérol total sérique élevé n'était pas associé au risque de développer la MA (**Tan et al., 2003**).

Il est important de noter que l'allèle ApoE $\epsilon 2$ est associé à un taux de cholestérol plasmatique plus faible et à un risque plus faible de MA, tandis que l'allèle $\epsilon 4$ est associé à des concentrations plasmatiques plus élevées de cholestérol total et triglycéride, et à un risque plus élevé de MA (**Eto et al., 1988**).

En outre, une étude prospective évaluant 1674 participants a montré que les utilisateurs de statines (traitement hypolipémiant) étaient deux fois moins susceptibles d'avoir une démence (**Cramer et al., 2008**). Une autre étude a constaté également un effet bénéfique de statines contre la MA (**Wolozin et al., 2000**). Ces résultats s'ajoutent aux preuves suggérant un effet protecteur de l'utilisation des statines sur les fonctions cognitives.

- **Vitamines**

L'étude prospective a montré que 33% de la population étudiée présentaient une hypovitaminose D. Dans l'étude rétrospective 11% souffraient de cette carence.

- ✓ **Vitamine D**

Discussion

De nouvelles études plus larges et représentatives ont été récemment conduites et ont montré que les faibles taux de vitamine D chez la personne âgée étaient associés à des troubles cognitifs (**Annweiler et al., 2010; Buell et al., 2010; Etgen et al., 2012**) et à la maladie d'Alzheimer (**Annweiler et al., 2013; Buell et al., 2010**).

D'après **Annweiler et ses collaborateurs., (2012)**, Il est établi que les faibles niveaux de la vitamine D contribuent au risque de déclin cognitif . Qui plus est, au-delà du simple déclin cognitif, des études préliminaires ont également confirmé que les faibles niveaux de vitamine D étaient associés à un risque accru de maladie d'Alzheimer(**Afzal et al., 2013**).

L'étude de **Garcion et al., (2002)** a montré que la vitamine D permet de prévenir en partie le déficit en acétylcholine observé au cours de la maladie d'Alzheimer en stimulant l'activité de la choline acétyltransférase dans le cerveau . Ces propriétés neuroprotectrices de la vitamine D, pourraient aider, en cas de normalisation des concentrations sériques de vitamine D chez l'adulte âgé, à lutter contre le vieillissement cérébral, notamment le déclin cognitif et la survenue accrue de maladie d'Alzheimer (**Annweiler et al., 2011**).

Donc, Selon **Annweiler et ses collaborateurs .,(2012)**, Consommer plus de 800 UI de vitamine D par jour permet de diviser le risque de maladie d'Alzheimer par 5 après 7 ans. Cet effet est confirmé par les essais interventionnels qui ont rapporté une amélioration de la performance cognitive suite à la supplémentation vitaminique D et ce en population âgée générale (**Przybelski et al., 2008**) , mais aussi chez les patients présentant déjà des symptômes de la maladie d'Alzheimer(**Annweiler et al., 2012; Stein et al., 2011**).

Il apparaît donc judicieux de maintenir des taux de vitamine D élevés. Ainsi que les apports élevés de vitamine D, qu'ils soient alimentaires ou liés à l'exposition solaire, sont associés à un meilleur fonctionnement cognitif dans cette population (**Annweiler et al., 2012**).

✓ Vitamine B9, B12

Selon notre étude prospective 20 % de la population étudiée présentaient une carence en vitamine B12 et 5% présentaient une carence en vitamine B9 (folate).

En neurologie, les carences en vitamine B12 et en folates peuvent avoir un rôle causal dans différentes pathologies (**Abalan, 1992**). Ces carences en vitamine B9 et/ou en vitamine B12 sont fréquentes chez les sujets âgés. Leurs causes respectives sont différentes, dénutrition principalement pour la vitamine B9 et malabsorption essentiellement pour la vitamine B12 (**Vogel et al., 2013**).

Discussion

D'après **Raynaud-Simon, (2004)**, Les carences en vitamines du groupe B ont depuis longtemps été associées à des déficits neurologiques centraux ou périphériques plus ou moins réversibles. En particulier, le dosage de la vitamine B12 est recommandé dans le cadre du bilan étiologique de routine de troubles cognitifs .

De même, chez les sujets souffrant d'Alzheimer, on peut observer des taux sériques plus bas de vitamine B12 (**Abalan & Delile, 1985**) .ce qui est confirmé par d'autres études (**Cole & Prchal, 1984; Karnaze, 1987**) qui ont indépendamment trouvé une carence significative en vitamine B12 dans le sérum des patients atteints de la démence de type Alzheimer. Ces carences en vitamine B12 peuvent entraîner une hyperhomocystéine qui est responsable d'un effet toxique sur les neurones de l'hippocampe (**Smach et al., 2013**) ainsi , elles peuvent entraîner des troubles cognitifs (**Gul et al., 2013**).

Ces résultats soulignent l'importance de la vitamine B12 du cerveau dans la maladie d'Alzheimer de type démence. Cela peut donc justifier la supplémentation en vitamine B12 chez les patients atteints d'Alzheimer.

Dans la MA, les études épidémiologiques ont montré une diminution de la concentration du folate dans le cerveau. En effet deux mécanismes sont à la base de la diminution du folate dans le LCR des patients qui présentent la MA :

- La diminution du folate provient du statut nutritionnel carencé en folate qui est un facteur Contribuant à l'initiation du processus pathologique dans la MA.
- une altération du mécanisme du transport du folate à la suite de Dépôt d'amyloïde dans le plexus choroïde (**Smach et al., 2013**).

L'étude de **Fischer et ses collaborateurs., (2008)** qui a été effectuée chez des sujets de plus de 75 ans non déments, a montré que la présence d'un taux bas à l'inclusion de vitamine B9 plasmatique est parmi les cinq facteurs de risque de la forme tardive de maladie d'Alzheimer.

D'après **Ravaglia et ses collaborateurs., (2006)**, il existe un risque accru d'évolution d'un trouble cognitif léger (MCI) vers une Maladie d'Alzheimer en présence d'un taux plasmatique bas en vitamine B9 à l'inclusion . Des études ont aussi constaté une diminution du risque de développer une maladie d'Alzheimer incidente lorsque ces apports sont élevés (**Corrada et al., 2005; Luchsinger et al., 2007**).

Cependant, d'autres études longitudinales n'ont pas objectivé d'association entre le taux plasmatique de vitamine B9 à l'inclusion et le risque de démence incidente (**Haan et al., 2007; Seshadri et al., 2002**) .

Conclusion

Conclusion

La maladie d'Alzheimer est l'une des affections neurodégénératives les plus fréquentes dans le monde. Elle se caractérise par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives et de lésions neuropathologiques spécifiques.

Dans le but de répondre aux objectifs de notre travail qui étaient l'étude de la fonction cognitive et des troubles métaboliques chez les sujets atteints d'Alzheimer. On a effectué une étude rétrospective ainsi qu'une étude prospective afin de récolter un maximum d'informations et donc avoir une étude plus large.

Nos résultats ont montré que la tranche d'âge [75-84ans] est la plus touchée par la maladie d'Alzheimer avec une dominance féminine quel que soit l'âge. Par ailleurs, Le bas niveau d'instruction (NI), les antécédents familiaux et les maladies cardiovasculaires en particulier l'HTA et le diabète sont également de facteurs de risque observés dans notre population d'étude.

Les troubles cognitifs et principalement les troubles de la mémoire sont significativement liés à la maladie d'Alzheimer. Avec la progression de la maladie, le patient subit l'arrivée de nouveaux symptômes cognitifs, de troubles psycho-comportementaux et de conduites élémentaires. Ce qui va contribuer à la perte progressive de son autonomie.

Concernant les troubles métaboliques de notre échantillon, un statut vitaminique perturbé est visible en présence de carences en vitamine D, B9 et/ou en B12. Ceci souligne l'importance de ces dernières dans la maladie d'Alzheimer. Des perturbations dans les bilans glucidiques et lipidiques ont aussi été constatées, ce qui confirme les nombreuses relations rapportées dans la littérature scientifique entre les statuts glucidiques et lipidiques avec les risques d'apparition de la MA.

Finalement, nous pouvons dire que la MA est une maladie complexe et multifactorielle dont on ne connaît actuellement aucun traitement curatif. Certains comportements adoptés dès la quarantaine peuvent réduire considérablement le risque global de cette maladie. Et ainsi augmenter la probabilité de meilleures performances cognitives durables. Une bonne hygiène de vie et une alimentation saine et équilibrée en macro et micronutriments joueraient également un rôle important dans sa prévention. Néanmoins, les scientifiques doivent accentuer leurs recherches et unir leurs efforts pour mieux comprendre cette maladie et y remédier.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abalan, F. (1992). *Intérêt du dosage de la vitamine B12 et des folates en neuropsychiatrie*. 25–32.
- Abalan, François, & Michel Delile, J. (1985). B12 deficiency in presenile dementia. In *Biological Psychiatry* (Vol. 20, Issue 11, p. 1251). Biol Psychiatry. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(85\)90187-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(85)90187-8)
- Abyad A (2015) *Alzheimer's in the Middle East. JSM Alzheimer's Dis Related Dementia* 2(1): 1012.
- Afzal, S., Bojesen, S. E., & Nordestgaard, B. G. (2013). Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimer's and Dementia*, 10(3), 296–302. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.1765>
- Akomolafe, A., Beiser, A., Meigs, J. B., Au, R., Green, R. C., Farrer, L. A., Wolf, P. A., & Seshadri, S. (2006). Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: Results from the Framingham study. *Archives of Neurology*, 63(11), 1551–1555. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.11.1551>
- Albugami, M. (2018). The Demographic Characteristics and the Risk Factors of Dementia in SAUDI Elderly. *American Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.11648/j.ajpn.20180601.11>
- Alouane, L., Karoui, I., & Briki, H. (2014). P293: Les troubles alimentaires du malade Alzheimer accentuent-ils le fardeau de l'aidant principal? *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 28, S223–S224. [https://doi.org/10.1016/s0985-0562\(14\)70935-5](https://doi.org/10.1016/s0985-0562(14)70935-5)
- Alzheimer's Association. (2006). Early onset dementia: a national challenge, a future crisis. *Alzheimer's Association, Washington, DC, June*. <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Early+Onset+Dementia:+A+National+Challenge,+a+Future+Crisis#0>
- Alzheimer's Association. (2014). 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 10(2), e47–e92. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.02.001>
- Alzheimer's Association. (2017). 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's and Dementia*, 13(4), 325–373. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.02.001>
- Amalou, S. (2018). *Donnees Epidemiologiques De La Maladie D'Alzheimer Dans La Region De Blida, Difficultes Diagnostiques Et Propositions Pour Ameliorer La Qualite De La Prise En Charge* (Thèse de doctorat).
- Amaral, G., Bushee, J., Cordani, U. G., KAWASHITA, K., Reynolds, J. H., ALMEIDA, F. F. M. D. E., de Almeida, F. F. M., Hasui, Y., de Brito Neves, B. B., Fuck, R. A., Oldenzaal, Z., Guida, A., Tchalenko, J. S., Peacock, D. C. P., Sanderson, D. J., Rotevatn, A., Nixon, C. W., Rotevatn, A., Sanderson, D. J., ... Junho, M. do C. B. (2013). functional alterations in Alzheimer disease: decreased glucose transporter 3 immunoreactivity in the perforant pathway terminal zone. *Journal of Petrology*, 369(1), 1689–1699. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Ankri, J., & Poupard, M. (2003). Prévalence et incidence des démences au grand âge. [Analyse de la littérature]. *Epidemiol Sante Publique*, 51(3), 349–360.
- Ankri, Joël. (2009). *De Risque De La Maladie D ' Alzheimer*. 32, 128–141.

-
- Annweiler, C., Schott, A. M., Allali, G., Bridenbaugh, S. A., Kressig, R. W., Allain, P., Herrmann, F. R., & Beauchet, O. (2010). *Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women*.
- Annweiler, Cédric, & Beauchet, O. (2011). *Vitamin D-Mentia : Randomized Clinical Trials Should Be the Next Step*. 249–258. <https://doi.org/10.1159/000334177>
- Annweiler, Cédric, Fantino, B., Le Gall, D., Schott, A. M., Berrut, G., & Beauchet, O. (2011). Severe vitamin D deficiency is associated with advanced-stage dementia in geriatric inpatients. In *Journal of the American Geriatrics Society* (Vol. 59, Issue 1, pp. 169–171). J Am Geriatr Soc. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03166.x>
- Annweiler, Cédric, Herrmann, F. R., Fantino, B., Brugg, B., & Beauchet, O. (2012). Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin d on cognition in patients with Alzheimer disease: A pre-post pilot study. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 25(3), 121–127. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31826df647>
- Annweiler, Cedric, Llewellyn, D. J., & Beauchet, O. (2013). Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Alzheimer's Disease* (Vol. 33, Issue 3, pp. 659–674). IOS Press. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121432>
- Annweiler, Cédric, & Olivier, B. (2012). *Possibility of a New Anti-Alzheimer ' s Disease Pharmaceutical Composition Combining Memantine and Vitamin D*. 29(2), 81–91.
- Arevalo-Rodriguez, I., Smailagic, N., Ciapponi, A., Sanchez-Perez, E., Giannakou, A., Roquéí Figuls, M., Pedraza, O. L., Bonfill Cosp, X., & Cullum, S. (2013). Mini-Mental state examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(10). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010783>
- Asada, T., Motonaga, T., Yamagata, Z., Uno, M., & Takahashi, K. (2000). Associations Between Retrospectively Recalled Napping Behavior and Later Development of Alzheimer's Disease: Association with APOE Genotypes. *Sleep*, 23(5). <https://doi.org/10.1093/sleep/23.5.1e>
- Aubert, L., & Lechowski, L. (2011). Comment peut-on envisager de retarder la perte d'autonomie dans la maladie d'Alzheimer? *Les Cahiers de l'année Gériatologique*, 3(S1), 57–60. <https://doi.org/10.1007/s12612-011-0205-2>
- Bäckman, L., Small, B. J., & Fratiglioni, L. (2001). Stability of the preclinical episodic memory deficit in Alzheimer's disease. *Brain*, 124(1), 96–102. <https://doi.org/10.1093/brain/124.1.96>
- baddeley, A. (1992). *Working Memory*No Title. 255. <https://doi.org/10.1126/science.1736359>
- Barkat-Defradas, M., Sophie, M., Duarte, L. R., Brouillet, D., Les, D. B., & Martin, S. (2008). *Les troubles du langage dans la maladie d'Alzheimer Les troubles de la parole dans la maladie d'Alzheimer*. <http://recherche.univ-montp3.fr/praxiling/>
- Barone, E., Di Domenico, F., Cenini, G., Sultana, R., Cini, C., Preziosi, P., Perluigi, M., Mancuso, C., & Butterfield, D. A. (2011). Biliverdin reductase-A protein levels and activity in the brains of subjects with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1812(4), 480–487. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.01.005>
- Benoit, M., Staccini, P., Brocker, P., Benhamidat, T., Bertogliati, C., Lechowski, L., Tortrat, D., Robert, P. H., & Fr, R. (2003). *Symptomes comportementaux et psychologiques dans*

- Baxter, M. T., Blocker, K. A., & Rogers, W. A. (2018). Enhancing social engagement of older adults through technology. In *Aging, Technology and Health* (pp. 179–214). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811272-4.00008-7>
- Blouin, M., & Bergeron, C. (1995). termes techniques d'évaluation. In *Dictionnaire de la réadaptation*. Québec.
- Bombois, S., Monaca, C., Derambure, P., & Pasquier, F. (2006). Sleep disorders and dementia. *Medicine Du Sommeil*, 3(7), 29–33. [https://doi.org/10.1016/S1769-4493\(06\)70116-9](https://doi.org/10.1016/S1769-4493(06)70116-9)
- Braak, H., & Braak, E. (1998). Evolution of neuronal changes in the course of alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission, Supplement*, 53, 127–140. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-6467-9_11
- Breitner, J. C. S. (1996). Inflammatory processes and antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease: A current appraisal. *Neurobiology of Aging*, 17(5), 789–794. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(96\)00109-1](https://doi.org/10.1016/0197-4580(96)00109-1)
- Breitner, J. C. S., Silverman, J. M., Mohs, R. C., & Davis, K. L. (1988). *Familial aggregation in Alzheimer's disease: February*.
- Breteler, M. M. B., Van Duijn, C. M., Chandra, V., Fratiglioni, L., Graves, A. B., Heyman, A., Jorm, A. F., Kokmen, E., Kondo, K., Mortimer, J. A., Rocca, W. A., Shalat, S. L., & Soininen, H. (1991). Medical history and the risk of alzheimer's disease: A collaborativere-analysis of case-control studies. *International Journal of Epidemiology*, 20, S36–S42. https://doi.org/10.1093/ije/20.Supplement_2.S36
- Brissaud, É. (1893). *Anatomie du cerveau de l'homme* (Masson (Ed.); Vol. 1). https://books.google.dz/books?id=k2wMAAAAYAAJ&dq=anatomie+du+cerveau&hl=f r&source=gbs_navlinks_s
- Broeckhoven, C. Van, Backhovens, H., Cruts, M., Martin, J. J., Crook, R. b, Houlden b'c, H., & Hardy b, J. (1994). NEURUSCIENCE TIERS APOE genotype does not modulate age of onset in families with. 169, 179–180.
- Brookmeyer, R., Abdalla, N., Kawas, C. H., & Corrada, M. M. (2018). Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimer's & Dementia*, 14(2), 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.10.009>
- Bubber, P., Haroutunian, V., Fisch, G., Blass, J. P., & Gibson, G. E. (2005). Mitochondrial abnormalities in Alzheimer brain: Mechanistic implications. *Annals of Neurology*, 57(5), 695–703. <https://doi.org/10.1002/ana.20474>
- Buell, J. S., Dawson-Hughes, B., Scott, T. M., Weiner, D. E., Dallal, G. E., Qui, W. Q., Bergethon, P., Rosenberg, I. H., Folstein, M. F., Patz, S., Bhadelia, R. A., & Tucker, K. L. (2010). 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology*, 74(1), 18–26. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181beeb7>
- Capet, C., Jégo, A., Denis, P., Noël, D., Clerc, I., Cornier, A. C., Lefebvre, H., Lévesque, H., Chassagne, P., Bercoff, E., & Doucet, J. (2000). L'altération cognitive au cours de l'hypothyroïdie est-elle réversible avec le traitement substitutif? *Revue de Médecine Interne*, 21(8), 672–678. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(00\)80022-3](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(00)80022-3)
- Capron, J. (2015). Examen des fonctions cognitives en médecine interne. In *Revue de Médecine Interne* (Vol. 36, Issue 12, pp. 818–824). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.07.006>

-
- Carolina, N., Smart, E., & More, M. (2007). E L E L E L. *Prevention*, 1050000.
- Camina, E., & Güell, F. (2017). The neuroanatomical, neurophysiological and psychological basis of memory: Current models and their origins. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 8, Issue JUN, p. 438). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00438>
- Cederholm, T., Salem, N., & Palmblad, J. (2013). ω -3 Fatty Acids in the Prevention of Cognitive Decline in Humans. *Advances in Nutrition*, 4(6), 672–676. <https://doi.org/10.3945/an.113.004556>
- Cedernaes, J., Osorio, R. S., Varga, A. W., Kam, K., Schiöth, H. B., & Benedict, C. (2017). Candidate mechanisms underlying the association between sleep-wake disruptions and Alzheimer's disease. In *Sleep Medicine Reviews* (Vol. 31, pp. 102–111). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.02.002>
- Chainay, H., & Rosenthal, V. (1996). Naming and picture recognition in probable Alzheimer's disease: effects of color, generic category, familiarity, visual complexity and shape similarity. *Brain and Cognition*, 30, 403–405. <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-02080204>
- Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. In *Acta Pharmacologica Sinica* (Vol. 38, Issue 9, pp. 1205–1235). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>
- Chen, Z., & Zhong, C. (2013). Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Progress in Neurobiology*, 108, 21–43. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.004>
- Chevallier, L. (2009). Alzheimer (maladie d'). *Nutrition: Principes et Conseils*, 121–126. <https://doi.org/10.1016/b978-2-294-70817-6.00012-6>
- Cisternas, P., & Inestrosa, N. C. (2017). Brain glucose metabolism: Role of Wnt signaling in the metabolic impairment in Alzheimer's disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 80, 316–328. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.06.004>
- Cobb, J. L., Wolf, P. A., Au, R., White, R., & D'agostino, R. B. (1995). The effect of education on the incidence of dementia and alzheimer's disease in the framingham study. *Neurology*, 45(9), 1707–1712. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.9.1707>
- Cole, M. G., & Prchal, J. F. (1984). Low serum vitamin B12 in alzheimer-type dementia. *Age and Ageing*, 13(2), 101–105. <https://doi.org/10.1093/ageing/13.2.101>
- Corrada, M. M., Kawas, C. H., Hallfrisch, J., Muller, D., & Brookmeyer, R. (2005). Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Alzheimer's and Dementia*, 1(1), 11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2005.06.001>
- Courtney, S. M. (2010). Short-Term Memory: Psychological and Neural Aspects. In *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (pp. 210–215). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-045396-5.00157-3>
- Cramer, C., Haan, M. N., Galea, S., Langa, K. M., & Kalbfleisch, J. D. (2008). Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. *Neurology*, 71(5), 344–350. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319647.15752.7b>
- Croisile, B. (2009). *Tout sur la mémoire* (2009 Odile Jacob) https://books.google.dz/books?id=9LJxhG3hVAYC&hl=fr&source=gbs_navlinks_s

- Croot, K., Patterson, K., & Hodges, J. R. (1999). Familial progressive aphasia: Insights into the nature and deterioration of single word processing. *Cognitive Neuropsychology*, 16(8), 705–747. <https://doi.org/10.1080/026432999380627>
- Cross, D. A. E., Alessi, D. R., Cohen, P., Andjelkovich, M., & Hemmings, B. A. (1995). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. *Nature*, 378(6559), 785–789. <https://doi.org/10.1038/378785a0>
- Karnaze D S, R. C. (1987). *Low serum cobalamin levels in primary degenerative dementia. Do some patients harbor atypical cobalamin deficiency states? - PubMed.* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3827417/>
- Degandt, A. (2019). *La Maladie d ' Alzheimer et ses thérapeutiques.*
- Derouesné, C. (2008). La maladie d'Alzheimer: Regards sur le présent à la lumière du passé. Une approche historique. *Psychologie et NeuroPsychiatrie Du Vieillissement*, 6(2), 115–128. <https://doi.org/10.1684/pnv.2008.0122>
- Desmidt, T., Hommet, C., & Camus, V. (2016). Traitements pharmacologiques des symptômes psycho-comportementaux dans la démence de la maladie d'Alzheimer: Place des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine. *Geriatric et Psychologie NeuroPsychiatrie Du Vieillissement*, 14(3), 300–306. <https://doi.org/10.1684/pnv.2016.0621>
- Do Carmo, S., & Cuello, A. C. (2013). Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. In *Molecular Neurodegeneration* (Vol. 8, Issue 1). Mol Neurodegener. <https://doi.org/10.1186/1750-1326-8-37>
- Döbert N, Hamscho N, Menzel C, et al. (2003). Subclinical hyperthyroidism in dementia and correlation of the metabolic index in FDG-PET. *Acta Med Austriaca*, 30(5), 130–133.
- Duthey, B. (2013). *Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and other Dementias.*
- DUYCKAERTS, C., & PASQUIER, F. (2002). *Démences* (P. : Doin (Ed.)).
- Edlan, steaven D., Rocca, walter A., Petersen, ronald C., Cha, ruth H., & Kokmen, E. (2002). *Dementia and Alzheimer Disease Incidence Rates Do Not Vary by Sex in Rochester, Minn.* 59.
- El-Metwally, A., Toivola, P., Al-Rashidi, M., Nooruddin, S., Jawed, M., Alkanhal, R., Razzak, H. A., & Albawardi, N. (2019). Epidemiology of Alzheimer's Disease and Dementia in Arab Countries: A Systematic Review. *Behavioural Neurology*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3935943>
- El Kabiri, A. S. (2006). *Prévention en Gériatrie Prévention de la maladie d ' Alzheimer **. 12–22.
- Etgen, T., Sander, D., Bickel, H., Sander, K., & Förstl, H. (2012). Vitamin D Deficiency, Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 33(5), 297–305. <https://doi.org/10.1159/000339702>
- Eto, M., Watanabe, K., Chonan, N., & Ishii, K. (1988). Familial hypercholesterolemia and apolipoprotein E4. *Atherosclerosis*, 72(2–3), 123–128. [https://doi.org/10.1016/0021-9150\(88\)90072-X](https://doi.org/10.1016/0021-9150(88)90072-X)
- Eustache, F., Giffard, B., Rauchs, G., Piolino, P., & Desgranges, B. (2006). Maladie d ' Alzheimer et démences La maladie d ' Alzheimer et la mémoire humaine. *Revue Neurologique, March 2016*, 929–939.

-
- Evans-lacko, S., Bhatt, J., Comas-herrera, P. A., Amico, F. D., Gaber, S., Knapp, P. M., Salcher-konrad, M., Stevens, M., Wilson, E., Baker, S., Chan, S., Constant, O., Wong, J., Maddocks, C., & Madrigal-borloz, V. (2019). *Attitudes à l'égard de la démence Rapport Mondial Alzheimer 2019*.
- Féart, C., Samieri, C., & Barberger-Gateau, P. (2010). Mediterranean diet and cognitive function in older adults. In *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* (Vol. 13, Issue 1, pp. 14–18). Inserm. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283331fe4>
- Feinkohl, I., Price, J. F., Strachan, M. W. J., & Frier, B. M. (2015). The impact of diabetes on cognitive decline: Potential vascular, metabolic, and psychosocial risk factors. *Alzheimer's Research and Therapy*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0130-5>
- Fernstrom, J., & Fernstrom, M. (2007). Tyrosine, Phenylalanine, and Catecholamine Synthesis and Function in the Brain. *The Journal of Nutrition*, 137(6), 1539S-1547S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1539s>
- Ferretti, M. T., & Dimech, A. S. (2018). *Sex differences in Alzheimer disease — the gateway to precision medicine*. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0032-9>
- Ferry, M. (2008). Nutritional basis for a successful aging. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 43(2), 90–96. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(08\)71427-5](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(08)71427-5)
- Finkel, S., Costa, J. S. e, Cohen, G., Miller, S., & Sartorius, N. (1996). *Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment*. *Int Psychogeriatr*, 8, 497–500.
- Fischer, P., Zehetmayer, S., Jungwirth, S., Weissgram, S., Krampla, W., Hinterberger, M., Torma, S., Rainer, M., Huber, K., Hoenigschnabl, S., Gelpi, E., Bauer, K., Leitha, T., Bauer, P., & Tragl, K.-H. (2008). Risk Factors for Alzheimer Dementia in a Community-Based Birth Cohort at the Age of 75 Years. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(6), 501–507. <https://doi.org/10.1159/000128577>
- Foley, D. J., Monjan, A. A., Brown, S. L., Simonsick, E. M., Wallace, R. B., & Blazer, D. G. (1995). Sleep complaints among elderly persons: An epidemiologic study of three communities. *Sleep*, 18(6), 425–432. <https://doi.org/10.1093/sleep/18.6.425>
- France, P., Gerrig, R., & Zimbardo, P. (2013). *La mémoire*.
- Fratiglioni, L., Grut, M., Forsell, Y., Viitanen, M., Grafström, M., Holmén, K., Ericsson, K., Bäckman, L., Ahlbom, A., & Winblad, B. (1991). Prevalence of alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: Relationship with age, sex, and education. *Neurology*, 41(12), 1886–1892. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.12.1886>
- Fratiglioni, L., Viitanen, M., Strauss, E. Von, & Tontodonati, V. (1997). *Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: Incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm*.
- Freiherr, J., Hallschmid, M., Frey, W. H., Brünner, Y. F., Chapman, C. D., Hölscher, C., Craft, S., De Felice, F. G., & Benedict, C. (2013). Intranasal insulin as a treatment for alzheimer's disease: A review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs*, 27(7), 505–514. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0076-8>
- Galasko, D., Lasker, B., Thal, L. J., Klauber, M. R., Salmon, D. P., & Hofstetter, C. R. (1990). The Mini-Mental State Examination in the Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 47(1), 49–52. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530010061020>

- Gan, E. H., & Pearce, S. H. S. (2012). The thyroid in mind: Cognitive function and low thyrotropin in older people. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 97, Issue 10, pp. 3438–3449). *J Clin Endocrinol Metab.* <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2284>
- Ganguli, M., Burmeister, L. A., Seaberg, E. C., Belle, S., & DeKosky, S. T. (1996). Association between dementia and elevated TSH: A community-based study. *Biological Psychiatry*, 40(8), 714–725. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00489-0](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00489-0)
- Garcion, E., Wion-Barbot, N., Montero-Menei, C. N., Berger, F., & Wion, D. (2002). New clues about vitamin D functions in the nervous system. In *Trends in Endocrinology and Metabolism* (Vol. 13, Issue 3, pp. 100–105). *Trends Endocrinol Metab.* [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(01\)00547-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(01)00547-1)
- Garrigues, & Sentiers. (2010). *La mémoire humaine*. 27 Janvier. <http://www.garriguesetsentiers.org/article-la-memoire-humaine>
- Gil R. (2006). *Neuropsychologie. Poitiers, 4ème édition, édition MASSON ;96-213.*
- Gregg, E. W., Yaffe, K., Cauley, J. A., Rolka, D. B., Blackwell, T. L., Narayan, K. M. V., & Cummings, S. R. (2000). Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? *Archives of Internal Medicine*, 160(2), 174–180. <https://doi.org/10.1001/archinte.160.2.174>
- Gul, H., Karadas, O., Firtina, S., & Ozturk, E. (2013). P1-393: Effect of vitamin B12 treatment on event-related endogen potentials in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 9, P302–P302. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.05.620>
- Haan, M. N., Miller, J. W., Aiello, A. E., Whitmer, R. A., Jagust, W. J., Mungas, D. M., Allen, L. H., & Green, R. (2007). Homocysteine, B vitamins, and the incidence of dementia and cognitive impairment: Results from the Sacramento Area Latino Study on Aging. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(2), 511–517. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.511>
- Haines, T. H. (2001). ScienceDirect - Progress in Lipid Research : Do sterols reduce proton and sodium leaks through lipid bilayers? *Progress in Lipid Research*, 40, 299–324. [http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163-7827\(01\)00009-1](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163-7827(01)00009-1) %5Cnpapers2://publication/uuid/7624FDEC-A7C4-46FF-A5AE-C9EF449000AF
- Hanon, O., & Duron, E. (2011). Maladie d'Alzheimer et facteurs de risque vasculaire. *Revue de Médecine Interne*, 32(SUPPL. 1), 54–56. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2011.03.004>
- Hanon, O., Latour, F., Seux, M. L., Lenoir, H., Forette, F., Rigaud, A. S., & Fr, R. (2003). *Relations entre la pression artérielle et les fonctions cognitives . Données du Réseau français sur la maladie d'Alzheimer (REAL . FR) Relationships between blood pressure and cognitive functions . Results of a survey in a French population of subje.* 24, 292–300.
- Harvey, P. D., & Mohs, R. C. (2001). *Memory Changes with Aging and Dementia.* 53–63. <https://doi.org/10.1016/B978-012351830-9/50007-X>
- Hauw, J.-J. (1997). *La maladie d'Alzheimer* (J. L. Eurotext (Ed.)).
- Hebert, L. E., Weuve, J., Scherr, P. A., & Evans, D. A. (2013). Alzheimer disease in the US (2010–2015) estimated using the 2010 census. *Neurology*, 80(19), 1778–1783.

- Hébuterne, X., Alix, E., Raynaud-Simon, A., & Vellas, B. (2008). Traité de nutrition de la personne âgée. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 53, Issue 9). <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Henon, H. (2006). *Hypertension artérielle et démence*.
- Hersch, E. C., & Falzgraf, S. (2007). Management of the behavioral and psychological symptoms of dementia. *Clinical Interventions in Aging*, 2(4), 611–621.
- Hodges, J. R., Salmon, D. P., & Butters, N. (1990). Differential impairment of semantic and episodic memory in Alzheimer's and Huntington's diseases: A controlled prospective study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 53(12), 1089–1095. <https://doi.org/10.1136/jnnp.53.12.1089>
- Hodson, R. (2018). Alzheimer's disease. In *Nature* (Vol. 559, Issue 7715, p. S1). <https://doi.org/10.1038/d41586-018-05717-6>
- Holtzman, D. M., Herz, J., & Bu, G. (2012). Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: Normal biology and roles in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(3), a006312. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006312>
- Hooijmans, C. R., & Kiliaan, A. J. (2008). Fatty acids, lipid metabolism and Alzheimer pathology. *European Journal of Pharmacology*, 585(1), 176–196. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2007.11.081>
- Horning, S. M., Melrose, R., & Sultzer, D. (2014). Insight in Alzheimer's disease and its relation to psychiatric and behavioral disturbances. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(1), 77–84. <https://doi.org/10.1002/gps.3972>
- Houdart, R. (2006). *Le cerveau, machine à apprendre et à mémoriser. I*, 67–74.
- Huang, C.-C., Chung, C.-M., Leu, H.-B., Lin, L.-Y., Chiu, C.-C., Hsu, C.-Y., Chiang, C.-H., Huang, P.-H., Chen, T.-J., Lin, S.-J., Chen, J.-W., & Chan, W.-L. (2014). Diabetes Mellitus and the Risk of Alzheimer's Disease: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS ONE*, 9(1), e87095. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087095>
- Jack, C. (2012). Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/367516>
- Jahn, H. (2013). Memory loss in alzheimer's disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(4), 445–454. www.dialogues-cns.org
- Jones, S., Livner, Å., & Bäckman, L. (2006). Patterns of prospective and retrospective memory impairment in preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 20(2), 144–152. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.2.144>
- Kallen-Cantegreil, I. (2005). *La prise en charge des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer et de leurs aidants: les interventions médico-psycho-sociales et psychothérapeutiques*. Université Paris 8.
- Kalmijn, S., Foley, D., White, L., Burchfiel, C. M., Curb, J. D., Petrovitch, H., Ross, G. W., Havlik, R. J., & Launer, L. J. (2000). Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men: The Honolulu-Asia aging study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(10), 2255–2260. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.10.2255>
- Kalmijn, Sandra, Mehta, K. M., Pols, H. A. P., Hofman, A., Drexhage, H. A., & Breteler, M. M. B. (2000). *Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia . The Rotterdam study*. 733–737.

- Kar, B. R., Rao, S. L., & Chandramouli, B. A. (2008). Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition. *Behavioral and Brain Functions*, 4, 1–12. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-4-31>
- Kim, S. Y., Marekov, L., Bubber, P., Browne, S. E., Stavrovskaya, I., Lee, J., Steinert, P. M., Blass, J. P., Beal, M. F., Gibson, G. E., & Cooper, A. J. L. (2005). Mitochondrial aconitase is a transglutaminase 2 substrate: Transglutamination is a probable mechanism contributing to high-molecular-weight aggregates of aconitase and loss of aconitase activity in huntington disease brain. *Neurochemical Research*, 30(10), 1245–1255. <https://doi.org/10.1007/s11064-005-8796-x>
- Kivipelto, M., Helkala, E. L., Laakso, M. P., Hänninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen, H., Tuomilehto, J., & Nissien, A. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: Longitudinal, population based study. *British Medical Journal*, 322(7300), 1447–1451. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7300.1447>
- Lapre, E. (2010a). *MALADIE D'alzheimer et therapies non medicamenteuses : evaluation de la stimulation cognitive et de l'activite physique sur le fonctionnement executif*.
- Lapre, E. (2010b). *Maladie d'Alzheimer et therapies non medicamenteuses : evaluation de la stimulation cognitive et de l'activite physique sur le fonctionnement executif*. 180.
- Lautenschlager, N. T., Cupples, L. A., Rao, V. S., Auerbach, S. A., Becker, R., Burke, J., Chui, H., Duara, R., Foley, E. J., Glatt, S. L., Green, R. C., Jones, R., Karlinsky, H., Kukull, W. A., Kurz, A., Larson, E. B., Martelli, K., Sadovnick, A. D., Volicer, L., ... Farrer, L. A. (1996). Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: What is in store for the oldest old? *Neurology*, 46(3), 641–650. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.3.641>
- Lawton, M., & Brody, E. (1969). Assessment of older people: selfmaintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969;9:179–86. *Gerontologist*, 9, 1979–1986.
- Lechowski, L., De Stampa, M., Tortrat, D., Teillet, L., Benoit, M., Robert, P. H., & Vellas, B. (2005). Predictive factors of rate of loss of autonomy in Alzheimer's disease patients. A prospective study of the REAL.FR cohort. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 9(2), 100–104.
- Leibson, C. L., Rocca, W. A., Hanson, V. A., Cha, R., Kokmen, E., O'Brien, P. C., & Palumbo, P. J. (1997). Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: A population- based cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 145(4), 301–308. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009106>
- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J. M., & Dartigues, J. F. (1999a). Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 66(2), 177–183. <https://doi.org/10.1136/jnnp.66.2.177>
- Letenneur, L., Gilleron, V., Commenges, D., Helmer, C., Orgogozo, J. M., & Dartigues, J. F. (1999b). *Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer 's disease ? Incidence data from the PAQUID project*. 177–183.
- Lindsay, J, Sykes, E., McDowell, E., Verreault, R., & Laurin. (2004). More Than the Epidemiology of Alzheimer's Disease: Contributions of the Canadian Study of Health and Aging. *Canadian Journal of Psychiatry*, 49(2), 83–91. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38387417%5Cnhttp://wt3cf4et2l.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=07067437&id=doi:&atitle=More+Than+the+Epidemiology+of+Alzheimer%27s+Disease%3A+Contributions+of+the+Canada>

- Lindsay, Joan, Laurin, D., Verreault, R., Hébert, R., Helliwell, B., Hill, G. B., & McDowell, I. (2002). Risk factors for Alzheimer's disease: A prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Epidemiology*, *156*(5), 445–453. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf074>
- Liu, Y., Liu, F., Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., & Gong, C. X. (2011). Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *Journal of Pathology*, *225*(1), 54–62. <https://doi.org/10.1002/path.2912>
- Löffler, T., Schweinzer, C., Flunkert, S., Sántha, M., Windisch, M., Steyrer, E., & Hutter-Paier, B. (2016). Brain cortical cholesterol metabolism is highly affected by human APP overexpression in mice. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *74*, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2016.03.004>
- Loy, C. T., Schofield, P. R., Turner, A. M., & Kwok, J. B. J. (2014). Genetics of dementia. In *The Lancet* (Vol. 383, Issue 9919, pp. 828–840). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60630-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60630-3)
- Luchsinger, José A., Tang, M. X., Miller, J., Green, R., & Mayeux, R. (2007). Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. *Archives of Neurology*, *64*(1), 86–92. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.1.86>
- Luchsinger, Jose A., Tang, M. X., Shea, S., & Mayeux, R. (2004). Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*, *63*(7), 1187–1192. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140292.04932.87>
- Lücker, L., Hovaguimian, F., Naville, A., & Groebli, F. (2003). *La maladie d' Alzheimer : parcours du combattant*.
- Luzzatti, C. (1999). Language disorders in dementia. In G. Denes & L. Pizzamiglio (Eds.), *Handbook of clinical and experimental neuropsychology* (Psychology, pp. 809–846).
- Lyketsos, C. G., O., L., B., J., A.L., F., J., B., & S., D. (2002). Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health study. *Journal of the American Medical Association*, *288*(12), 1475–1483.
- Lyketsos, C. G., Steinberg, M., Tschanz, J. A. T., Norton, M. C., Steffens, D. C., & Breitner, J. C. S. (2000). Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the cache county study on memory in aging. *American Journal of Psychiatry*, *157*(5), 708–714. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.708>
- MacKnight, C., Rockwood, K., Awalt, E., & McDowell, I. (2002). Diabetes mellitus and the Risk of Dementia, Alzheimer's Disease and Vascular Cognitive Impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *14*(2), 77–83. <https://doi.org/10.1159/000064928>
- Mahley, R. W., & Rall, S. C. (2000). A <sc>POLIPOPROTEIN</sc> E: Far More Than a Lipid Transport Protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, *1*(1), 507–537. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.1.1.507>
- Maitre, M., Klein, C., & Mensah-Nyagan, A. G. (2017). Mechanisms, risk factors and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Geriatrie*, *17*(102), 352–364. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2016.12.006>
- Maria Giudetti, A., Romano, A., Michele Lavecchia, A., & Gaetani, S. (2015). The Role of Brain Cholesterol and its Oxidized Products in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, *13*(2), 198–205. <https://doi.org/10.2174/1567205012666150921103426>
- Mauch, D. H., Na, K., & Schumacher, S. (2001). *Mauch2001*. *294*(November), 1354–1357.

-
- Mayer, N. J., & Rubin, S. A. (1995). The molecular and cellular biology of heart failure. *Current Opinion in Cardiology*, 10(3), 238–245. <https://doi.org/10.1097/00001573-199505000-00002>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA work group* under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer's disease. *Neurology*, 34(7), 939–944. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
- Middelkoop, H. A. M., Kerkhof, G. A., Doel, D. A. S. Van Den, Ligthart, G. J., & Kamphuisen, H. A. C. (1994). Sleep and ageing: The effect of institutionalization on subjective and objective characteristics of sleep. *Age and Ageing*, 23(5), 411–417. <https://doi.org/10.1093/ageing/23.5.411>
- Mielke, M. M., Zandi, P. P., Sjögren, M., Gustafson, D., Östling, S., Steen, B., & Skoog, I. (2005). High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*, 64(10), 1689–1695. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000161870.78572.A5>
- Mishima, K., Okawa, M., Satoh, K., Shimizu, T., Hozumi, S., & Hishikawa, Y. (1997). Different manifestations of circadian rhythms in senile dementia of Alzheimer's type and multi-infarct dementia. *Neurobiology of Aging*, 18(1), 105–109. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(96\)00167-4](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(96)00167-4)
- Mishima, K., Tozawa, T., Satoh, K., Matsumoto, Y., Hishikawa, Y., & Okawa, M. (1999). Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking. *Biological Psychiatry*, 45(4), 417–421. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(97\)00510-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(97)00510-6)
- Moe, K. E., Vitiello, M. V., Larsen, L. H., & Prinz, P. N. (1995). Sleep/wake patterns in Alzheimer's disease: Relationships with cognition and function. In *Journal of Sleep Research* (Vol. 4, Issue 1, pp. 15–20). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1995.tb00145.x>
- Mohs, R. C., Breitner, J. C. S., Silvermen jeremy M, & L, D. keneeth. (1987). *Alzheimer ' s Disease*. 44.
- Moon, J. H., Ahn, S., Seo, J., Han, J. W., Kim, K. M., Choi, S. H., Lim, S., Park, Y. J., Park, D. J., Kim, K. W., & Jang, H. C. (2014). The effect of long-term thyroid-stimulating hormone suppressive therapy on the cognitive function of elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(10), 3782–3789. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-4454>
- Moran, M., Lynch, C. A., Walsh, C., Coen, R., Coakley, D., & Lawlor, B. A. (2005). Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Medicine*, 6(4), 347–352. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.12.005>
- Morris, M. C. lar., Brockman, J., Schneider, J. A., Wang, Y., Bennett, D. A., Tangney, C. C., & van de Rest, O. (2016). Association of Seafood Consumption, Brain Mercury Level, and APOE ε4 Status With Brain Neuropathology in Older Adults. *JAMA*, 315(5), 489–497. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.19451>
- Mortimer, J. A., & Graves, A. B. (1993). Education and other socioeconomic determinants of dementia and alzheimer' disease. *Neurology*, 43(8), S39–S44.
- Muñoz, F., Shirley, S., Lima, R., & Sandra, M. (2018). Nutrition and Alzheimer Disease. *Clinics in Geriatric Medicine*, 34(4), 677–697. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2018.06.012>

- Nakanishi, S. (1992). Molecular diversity of glutamate receptors and implications for brain function. *Science*, 258(5082), 597–603. <https://doi.org/10.1126/science.1329206>
- Neumann, K., Rojo, L., Navarrete, L., Farias, G., Reyes, P., & Maccioni, R. (2008). Insulin Resistance and Alzheimers Disease: Molecular Links & Clinical Implications. *Current Alzheimer Research*, 5(5), 438–447. <https://doi.org/10.2174/156720508785908919>
- Notkola, I. L., Sulkava, R., Pekkanen, J., Erkinjuntti, T., Ehnholm, C., Kivinen, P., Tuomilehto, J., & Nissinen, A. (1998). Serum total cholesterol, apolipoprotein E ε4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*, 17(1), 14–20. <https://doi.org/10.1159/000026149>
- Osterweil, D., Syndulko, K., Cohen, S. N., Pettier-Jennings, P. D., Hershman, J. M., Cummings, J. L., Tourtellotte, W. W., & Solomon, D. H. (1992). Cognitive Function in Non-Demented Older Adults with Hypothyroidism. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(4), 325–335. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb02130.x>
- Ott, A., Stolk, R. P., Hofman, A., Van Harskamp, F., Grobbee, D. E., & Breteler, M. M. B. (1996). Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. *Diabetologia*, 39(11), 1392–1397. <https://doi.org/10.1007/s001250050588>
- Pancrazi, M. P., & Metais, P. (2005). Diagnosis of psychological and behavioural disorders in Alzheimer's disease. In *Presse Medicale* (Vol. 34, Issue 9, pp. 661–666). Elsevier Masson SAS. [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(05\)84010-2](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(05)84010-2)
- Pardeshi, R., Bolshette, N., Gadhave, K., Ahire, A., Ahmed, S., Cassano, T., Gupta, V. B., & Lahkar, M. (2017). Insulin signaling: An opportunistic target to minify risk of Alzheimer's disease. *Psychoneuroendocrinology*, 83, 159–171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.05.004>
- Parsaik, A. K., Singh, B., Roberts, R. O., Pankratz, S., Edwards, K. K., Geda, Y. E., Gharib, H., Boeve, B. F., Knopman, D. S., & Petersen, R. C. (2014). Hypothyroidism and risk of mild cognitive impairment in elderly persons a population-based study. *JAMA Neurology*, 71(2), 201–207. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5402>
- Peng, L., Gu, L., Hu, X., Zhao, L., & Hertz, L. (2008). Complexity of depolarization-mediated ERK phosphorylation in cerebellar granule cells in primary cultures. *Neurochemical Research*, 33(2), 328–335. <https://doi.org/10.1007/s11064-007-9510-y>
- PHANEUF, M., & BAL-CRAQUIN, M. . (2007). *La maladie d'Alzheimer et la prise en charge infirmière*. (Elsevier Masson (Ed.)). Elsevier Masson.
- Pope, S. K., Shue, V. M., & Beck, C. (2003). Will a Healthy Lifestyle Help Prevent Alzheimer's Disease? *Annual Review of Public Health*, 24(1), 111–132. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.24.100901.141015>
- Prinz, P. N., Larsen, L. H., Meo, K. E., & Vitiello, M. V. (1992). EEG markers of early Alzheimer's disease in computer selected tonic REM sleep. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83(1), 36–43. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(92\)90130-A](https://doi.org/10.1016/0013-4694(92)90130-A)
- Przybelski, R., Agrawal, S., Krueger, D., Engelke, J. A., Walbrun, F., & Binkley, N. (2008). Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporosis International*, 19(11), 1621–1628. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0619-x>
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Dalmonte, E., Bianchin, M., & Mariani, E. (2005). Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology*, 64(9), 1525–1530. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000160107.02316.BF>

- Ravaglia, Giovanni, Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., Pantieri, G., & Mariani, E. (2006). Conversion of Mild Cognitive Impairment to Dementia: Predictive Role of Mild Cognitive Impairment Subtypes and Vascular Risk Factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(1), 51–58. <https://doi.org/10.1159/000089515>
- Raynaud-Simon, A. (2004). Nutrition, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Nutrition Clinique et Metabolisme*, 18(4), 181–188. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2004.09.004>
- Razay, G., & Wilcock, G. K. (1994). Hyperinsulinaemia and alzheimer's disease. *Age and Ageing*, 23(5), 396–399. <https://doi.org/10.1093/ageing/23.5.396>
- Reitz, C., Tang, M.-X., Luchsinger, J., & Mayeux, R. (2004). *Relation of Plasma Lipids to Alzheimer Disease and Vascular Dementia*. <https://jamanetwork.com/>
- Reitz, C., Tang, M. X., Schupf, N., Manly, J. J., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2010). Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 67(12), 1491–1497. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.297>
- Reynolds, C. A., Gatz, M., Prince, J. A., Berg, S., & Pedersen, N. L. (2010). Serum lipid levels and cognitive change in late life. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(3), 501–509. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02739.x>
- Roberts, G. W., Gentleman, S. M., Lynch, A., Murray, L., Landon, M., & Graham, D. I. (1994). β 3 Amyloid protein deposition in the brain after severe head injury: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 57(4), 419–425. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.4.419>
- Robinson, M., Lee, B. Y., & Hane, F. T. (2017). Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *Journal of Alzheimer's Disease : JAD*, 57(2), 317–330. <https://doi.org/10.3233/JAD-161149>
- Rousseau, T. (1995). *Communication et maladie d'Alzheimer. Evaluation et Prise en charge (ORTHOEDITI)*.
- Rovio, S., K areholt, I., Helkala, E. L., Viitanen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A., & Kivipelto, M. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology*, 4(11), 705–711. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70198-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70198-8)
- Sanz, C. (2009). *Diab ete et fonctions cognitives : actualit es  pid miologiques – Diabetes and cognition: epidemiological evidence. XIII*, 184–188.
- Schapira, A. H. V. (2012). Targeting mitochondria for neuroprotection in Parkinson's disease. *Antioxidants and Redox Signaling*, 16(9), 965–973. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.4419>
- Serot, J. M. (2009). *Diab ete et troubles de la cognition :  clairage physiopathologique – Diabetes and cognitive impairment: pathophysiology. XIII*, 177–182.
- Seshadri, S., Beiser, A., Selhub, J., Jacques, P. F., Rosenberg, I. H., D'Agostino, R. B., Wilson, P. W. F., & Wolf, P. A. (2002). Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 346(7), 476–483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011613>
- Shaw, K. (2013). *state with dementia and Alzheimer 's disease*. 30(3), 10–11.
- Simpson, I. A., Koteswara, R., Chundu, M., & Theresa Davies-Hill, BS,* William G. Honer, MD, t and Peter Davies, P. (1994). *GLUT3 Glucose Transporters in the Brains Decreased Concentrations of GLUT1 and of Patients with Alzheimer's Disease*. 1–6.

-
- Smach, M. A., Naffeti, S., Charfeddine, B., Ben Abdallah, J., Othmen, L. B., Letaef, A., & Limem, K. (2013). Homocystéine, vitamine B12 et acide folique dans le déclin cognitif chez les personnes âgées. *Pathologie Biologie*, *61*(5), 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2012.04.003>
- Small, B. J., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Winblad, B., & Bäckman, L. (2000). The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease: Three- and 6-year follow-up of a population-based sample. *Archives of Neurology*, *57*(6), 839–844. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.6.839>
- Solomon, A., Kivipelto, M., Wolozin, B., Zhou, J., & Whitmer, R. A. (2009). Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *28*(1), 75–80. <https://doi.org/10.1159/000231980>
- Sontheimer, H. (2015). Aging, Dementia, and Alzheimer Disease. In *Diseases of the Nervous System*. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800244-5.00004-5>
- Steele, C., Rovner, B., Chase, G. A., & Folstein, M. (1990). psychiatric symptoms and Nursing of Patients With Alzheimer ' s Disease. *Am J Psychiatry*, *147*(8), 1049–1051.
- Steen, E., Terry, B. M., Rivera, E. J., Cannon, J. L., Neely, T. R., Tavares, R., Xu, X. J., Wands, J. R., & De La Monte, S. M. (2005). Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease - Is this type 3 diabetes? *Journal of Alzheimer's Disease*, *7*(1), 63–80. <https://doi.org/10.3233/JAD-2005-7107>
- Stein, M. S., Scherer, S. C., Ladd, K. S., & Harrison, L. C. (2011). A randomized controlled trial of high-dose vitamin D2 followed by intranasal insulin in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *26*(3), 477–484. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-110149>
- Sun, X. J., Rothenberg, P., Kahn, C. R., Backer, J. M., Araki, E., Wilden, P. A., Cahill, D. A., Goldstein, B. J., & White, M. F. (1991). Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein. *Nature*, *352*(6330), 73–76. <https://doi.org/10.1038/352073a0>
- Sutherland, C., Leighton, I. A., & Cohen, P. (1993). Inactivation of glycogen synthase kinase-3 β by phosphorylation: New kinase connections in insulin and growth-factor signalling. *Biochemical Journal*, *296*(1), 15–19. <https://doi.org/10.1042/bj2960015>
- Talbot, K., Wang, H., Kazi, H., Han, L., Bakshi, K. P., Stucky, A., Fuino, R. L., Kawaguchi, K. R., Samoyedny, A. J., Wilson, R. S., Arvanitakis, Z., Schneider, J. A., Wolf, B. A., Bennett, D. A., Trojanowski, J. Q., & Arnold, S. E. (2012a). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients. *Journal of Clinical Investigation*, *122*(4), 1316–1338. <https://doi.org/10.1172/JCI59903DS1>
- Talbot, K., Wang, H. Y., Kazi, H., Han, L. Y., Bakshi, K. P., Stucky, A., Fuino, R. L., Kawaguchi, K. R., Samoyedny, A. J., Wilson, R. S., Arvanitakis, Z., Schneider, J. A., Wolf, B. A., Bennett, D. A., Trojanowski, J. Q., & Arnold, S. E. (2012b). Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *Journal of Clinical Investigation*, *122*(4), 1316–1338. <https://doi.org/10.1172/JCI59903>
- Tan, Z. S., Seshadri, S., Beiser, A., Wilson, P. W. F., Kiel, D. P., Tocco, M., D'Agostino, R. B., & Wolf, P. A. (2003). Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease the framingham study. *Archives of Internal Medicine*, *163*(9), 1053–1057. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.9.1053>

- Teri, L., Gibbons, L. E., Mccurry, S. M., Logsdon, R. G., Buchner, D. M., Barlow, W. E., Lacroix, A. Z., McCormick, W., & Larson, E. B. (2013). Exercise Plus Behavioral Management. *Journal of American Medical Association*, 290(15), 2015–2022.
- Thomas, P., Chandès, G., & Hazif-Thomas, C. (2016). Mémoire et sens. *NPG Neurologie – Psychiatrie - Geriatrie*, 16(94), 183–193. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2016.03.009>
- Tortora, G. ., & Grabowski, S. . (1993). *principles of anatomy and physiology* (2nd ed.).
- Touchon, J., & Portet, F. (2002). *La maladie d'Alzheimer* (3rd ed.). Masson. [https://books.google.dz/books?id=8TqZ4wGjM5UC&printsec=frontcover&dq=la+maladie+d%27alzheimer+jacques+touchon&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwiF3PfyPPqAhUS8xQKHANfAg0Q6AEwAHoECAYQAg#v=onepage&q=la maladie d'alzheimer jacques touchon&f=false](https://books.google.dz/books?id=8TqZ4wGjM5UC&printsec=frontcover&dq=la+maladie+d%27alzheimer+jacques+touchon&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwiF3PfyPPqAhUS8xQKHANfAg0Q6AEwAHoECAYQAg#v=onepage&q=la%20maladie%20d%27alzheimer+jacques+touchon&f=false)
- Valente, T., Gella, A., Fernández-Busquets, X., Unzeta, M., & Durany, N. (2010). Immunohistochemical analysis of human brain suggests pathological synergism of Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neurobiology of Disease*, 37(1), 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.09.008>
- Valentine, C. J. (2020). Nutrition and the developing brain. *Pediatric Research*, 87(2), 190–191. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0650-y>
- Van Osch, L. A. D. M., Hogervorst, E., Combrinck, M., & Smith, A. D. (2004). Low thyroid-stimulating hormone as an independent risk factor for Alzheimer disease. *Neurology*, 62(11), 1967–1971. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000128134.84230.9F>
- Vanessa J. De-Paula, Marcia Radanovic, B. S. D., & Forlenza, and O. V. (2012). *Protein Aggregation and Fibrillogenesis in Cerebral and Systemic Amyloid Disease*. 65, 389–455. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-5416-4>
- Vellas, B., Gauthier, S., Allain, H., Andrieu, S., Aquino, J. P., Berrut, G., Berthel, M., Blanchard, F., Camus, V., Dartigues, J. F., Dubois, B., Forette, F., Franco, A., Gonthier, R., Grand, A., Hervy, M. P., Jeandel, C., Joel, M. E., Jouanny, P., ... Vetel, J. M. (2005). Consensus sur la démence de type Alzheimer au stade sévère. *Revue de Geriatrie*, 30(9), 627–640. [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(05\)84221-6](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(05)84221-6)
- Vitiello, M. V., Prinz, P. N., Williams, D. E., Frommlet, M. S., & Ries, R. K. (1990). Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *Journals of Gerontology*, 45(4), 131–138. <https://doi.org/10.1093/geronj/45.4.M131>
- Vogel, T., Kaltenbach, G., Geny, B., & Andrès, E. (2013). Vitamin B9, vitamin B12, homocysteine and cognitive functions. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Geriatrie*, 13(76), 225–231. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2013.01.005>
- Wang, J. Z., & Wang, Z. H. (2015). Senescence may mediate conversion of tau phosphorylation-induced apoptotic escape to neurodegeneration. *Experimental Gerontology*, 68, 82–86. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.03.007>
- Weuve, J., Kang, J. H., Manson, J. A. E., Breteler, M. M. B., Ware, J. H., & Grodstein, F. (2004). Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *Journal of the American Medical Association*, 292(12), 1454–1461. <https://doi.org/10.1001/jama.292.12.1454>
- Wijesekara, N., Gonçalves, R. A., De Felice, F. G., & Fraser, P. E. (2018). Impaired peripheral glucose homeostasis and Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*, 136, 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.027>

- Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., & Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. In *American Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 61, Issue 6 SUPPL.). American Society for Nutrition. <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.6.1402S>
- Willette, A. A., Bendlin, B. B., Starks, E. J., Birdsill, A. C., Johnson, S. C., Christian, B. T., Okonkwo, O. C., La Rue, A., Hermann, B. P., Kosciak, R. L., Jonaitis, E. M., Sager, M. A., & Asthana, S. (2015). Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, 72(9), 1013–1020. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0613>
- Wimo, A., Winblad, B., Aguero-Torres, H., & Von Strauss, E. (2003). The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 17(2), 63–67. <https://doi.org/10.1097/00002093-200304000-00002>
- Wolozin, B., Kellman, W., Ruosseau, P., Celesia, G. G., & Siegel, G. (2000). Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Archives of Neurology*, 57(10), 1439–1443. <https://doi.org/10.1001/archneur.57.10.1439>
- Würtz, P., Havulinna, A. S., Soininen, P., Tynkkynen, T., Prieto-Merino, D., Tillin, T., Ghorbani, A., Artati, A., Wang, Q., Tiainen, M., Kangas, A. J., Kettunen, J., Kaikkonen, J., Mikkilä, V., Jula, A., Kähönen, M., Lehtimäki, T., Lawlor, D. A., Gaunt, T. R., ... Salomaa, V. (2015). Metabolite profiling and cardiovascular event risk: A prospective study of 3 population-based cohorts. *Circulation*, 131(9), 774–785. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013116>
- Yaffe, K., Fox, P., Newcomer, R., Sands, L., Lindquist, K., Dane, K., & Covinsky, K. E. (2002). Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *Journal of the American Medical Association*, 287(16), 2090–2097. <https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2090>
- Ye, Q., Bai, F., & Zhang, Z. (2016). Shared Genetic Risk Factors for Late-Life Depression and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 52(1), 1–15. <https://doi.org/10.3233/JAD-151129>
- Youssef, S. A., Capucchio, M. T., Rofina, J. E., Chambers, J. K., Uchida, K., Nakayama, H., & Head, E. (2016). Pathology of the Aging Brain in Domestic and Laboratory Animals, and Animal Models of Human Neurodegenerative Diseases. *Veterinary Pathology*, 53(2), 327–348. <https://doi.org/10.1177/0300985815623997>
- Zhang, M., Katzman, R., Salmon, D., Jin, H., Cai, G., Wang, Z., Qu, G., Grant, I., Yu, E., Levy, P., Klauber, M. R., & Liu, W. T. (1990). The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: Impact of age, gender, and education. *Annals of Neurology*, 27(4), 428–437. <https://doi.org/10.1002/ana.410270412>
- Zhao, W. Q., & Townsend, M. (2009). Insulin resistance and amyloidogenesis as common molecular foundation for type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1792(5), 482–496. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.10.014>
- Zhou, Y., & Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. In *Journal of Neural Transmission* (Vol. 121, Issue 8, pp. 799–817). J Neural Transm (Vienna). <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>

Sites web consultés:

Alzheimer's association. (2020). La maladie d'Alzheimer modifie le cerveau tout entier
https://www.alz.org/brain_french/08.asp

Alzheimer's association. (2020). Les enchevetrements: complément d'information
https://www.alz.org/brain_fre_ch/12.asp

Annexes

ANNEXE I

Exemplaire de notre Questionnaire en ligne

Données sociodémographiques

Lien de parenté avec le patient :

Grand-père/ Grand-mère père/mère ; Frère / Sœur Oncle / Tante ; Autre

Age ;

Sexe ; (Femme ; / Homme :)

Lieu de résidence :

Niveau d'instruction : (1 : analphabète ; 2 : Primaire ; 3: Moyen ; 4: universitaire).

Facteurs de risques modifiables

-H.T.A : (1 : Oui ; 2 : Non).

- Diabète : (1 : Oui ; 2 : Non) / si oui, de quel type :

Facteurs de risques non modifiables

- Antécédents familiaux de la Maladie d'Alzheimer : (1 : Oui ; 2 : Non)

Stade de la maladie :

Age du début de la maladie :

Signes cliniques

Troubles de la mémoire (1 : à long terme, 2 : à court terme ,3 : Non)

Troubles du comportement (1 : Agitation, 2 : agressivité verbale, 3 : agressivité gestuelle, 4 : Non).

Hallucination (1 : visuelle, 2 : auditive, 3 ; Non)

Désorientation (1 : Spatial, 2 : temporelle, 3 : Non)

Perte d'autonomie (1 : Oui, 2 : Non)

Degré de gravité (1 : Léger, 2 : Modérée, 3 : Sévère, 4 : total)

Souffre- t-il de :

Anxiété

Crise de larme

Isolement

Phobies

Vertige

cauchemars

Dépression

Persécution

Répétition

Examen biologique

-Perturbations dans le bilan glucidique (1 : hyperglycémie, 2 : hypoglycémie, 3 : Non)

-Perturbations dans le bilan lipidique (1 : hypercholestérolémie, 2 : hypocholestérolémie, 3 : hypertriglycéridémie, 4 : hypotriglycéridémie, 5 : Non).

-Carence en vitamines (1 : **Vit D**, 2 : **Vit B12**, 3 : **Vit B9**, 4 : Non)

-Perturbations dans le bilan thyroïdienne (1 : hyperthyroïdie, 2 : hypothyroïdie, 3 : Non)

ANNEXE II

Mini-Mental State Examination (MMSE) dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

Apprentissage / 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|---------------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |
| Répéter les 3 mots. | | | | | <input type="checkbox"/> |

Attention et calcul / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel / 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |
| | | | | | <input type="checkbox"/> |

Langage

/ 8

- Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?*
- Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?**
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »****

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructive

/1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demandé : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

ANNEXE III

Tableau 1: Répartition de la MA selon d'autres pathologies

Autres pathologies	Effectif	Pourcentage
Cardiopathie	10	6,8%
Prostate	9	6,1%
Goitre	10	6,8%
AVC	3	2,0%
Rhumatisme	4	2,7%
RAS	111	75,5%
Totale	147	100%

- Répartition des patients selon le statut vitaminique, lipidique et thyroïdien « étude rétrospective »

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction du statut vitaminique

Vitamines	Effectif	
	Carence	Non déclaré
Vit B9	3	144
Vit B12	10	137
Vit D	16	131

Tableau 3: Répartition des patients en fonction du bilan lipidique et thyroïdien

Bilan	Effectif	
	Perturbé	Non déclaré
Lipidique	8	139
Thyroïdien	12	135
